

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967

N° d'Ordre 83

**VALEUR DU TEST CUTANÉ à la PENICILLOYL POLYLYSINE
POUR LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ALLERGIES
A LA PENICILLINE**

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Juin 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GAYET née CHAUDY Josette

Née le 6 Novembre 1940

à LYON

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

20, Rue François-Garcin - LYON (3°)

1967

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967

N° d'Ordre 83

**VALEUR DU TEST CUTANE à la PENICILLOYL POLYLYSINE
POUR LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ALLERGIES
A LA PENICILLINE**

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Juin 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GAYET née CHAUDY Josette

Née le 6 Novembre 1940

à LYON

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

20, Rue François-Garcin - LYON (3°)

1967

PACIFIC NORTH WEST DE MONTAGNE ET DE RIVERA
DE L'IND

1900-1901

1900-1901

VALERIE DE TIER COTANE A LA FEMINISTE POLYLYSINE
POUR LE GABRIELLE GABRIELLE DES ALLEGES
A LA FEMINISTE



A LA FEMINISTE DE TIER COTANE A LA FEMINISTE POLYLYSINE

POUR LE GABRIELLE GABRIELLE DES ALLEGES
A LA FEMINISTE

VALERIE DE TIER COTANE A LA FEMINISTE POLYLYSINE

POUR LE GABRIELLE GABRIELLE DES ALLEGES

A LA FEMINISTE

1900-1901

VALERIE DE TIER COTANE A LA FEMINISTE POLYLYSINE

POUR LE GABRIELLE GABRIELLE DES ALLEGES

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT
M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - GARIN - GATE -
MARTIN - GABRIELLE - SANTY - DUCLOS -
GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON
ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY - BANSSILLON
DECHAUME - LACROIX.

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552601_0036

L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. TIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Pathologie générale et expérimentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et Législation pharma- ceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie

MM. L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Médecine générale
J. TRAEGER (1)	Pathologie métabolique et rénale
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
X.....	Physiologie et Pathologie obstétricales
X.....	Hygiène et Action sanitaire et sociale
X.....	Histologie et Embryologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie analytique

(1) Professeurs à titre personnel

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
de MOURGUES G.	Chirurgie générale
DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
DEVIC	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GARDE	Médecine générale
FAYASSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
PERRIN A.	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MOUNIER-KUHN A.	Chirurgie générale
CHASSARD	Electro-radiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur THIERS
- Assesseurs : MM. THIVOLET
BETHENOD
TOURAINÉ

MM. PINET
COLOMB

Electro-Radiologie
Dermatologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
DEBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELLEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et Embryologie
GRAS	Chimie biologique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie

MM. CHOLLAT	Electroradiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie infantile
BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
BOUVIER	Rhumatologie
FRÉYCON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electroradiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MORGON	O. R. L.
PAUPERT-RAVAULT M.	Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-phtisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétrique
BRAILLON	Anatomie et chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale
LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
GOURJON	Neuro-Psychiatrie
MORNEX	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLLON	Physique

A MON MARI

A MES ENFANTS

VALERIE, LAURENT, BENOIT

A MES GRANDS PARENTS

A MES PARENTS

Ils nous ont donné l'exemple du dévouement et de la probité.

Leur aide nous a toujours été précieuse.

Qu'ils veuillent bien accepter nos remerciements et
l'assurance de notre attachement profond.

A MES BEAUX PARENTS

A MES FRERES, BEAUX FRERES, BELLES SOEURS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le PROFESSEUR THIERS

Il a bien voulu accepter de présider notre thèse.

Nous avons toujours admiré l'étendue de ses connaissances et la clarté de son enseignement. Ses remarques ont été pour nous du plus haut intérêt.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE Monsieur le PROFESSEUR THIVOLET

Un semestre d'externat puis deux années passées dans son service nous ont appris à apprécier ses talents pédagogiques et son immense soif de savoir ; à admirer ses qualités d'organisateur et d'homme.

Nous le remercions très sincèrement de sa bienveillance et de l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ BETHENOD

Nous avons passé dans son service un semestre d'Externat malheureusement écourté, puis un semestre de stage.

Nous avons particulièrement admiré l'étendue de son , savoir, ses remarquables qualités humaines.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ TOURAINÉ

Sa réputation d'allergologue nous a incité à lui demander de bien vouloir se joindre à notre jury de thèse.

Nous le remercions de l'extrême amabilité de son accueil, et de l'honneur qu'il nous a fait en voulant bien être notre juge.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur P. RAVAUT

Monsieur le Professeur MATHIEU

Externat

Monsieur le Docteur COURJON

Monsieur le Professeur POLOSSON

Monsieur le Professeur MARION

Monsieur le Docteur SOUSTELLE

Monsieur le Professeur THIVOLET

Monsieur le Docteur BETHENOD

A NOS CONFERENCIERS D' EXTERNAT :

Messieurs : B. GRABER

P. Y. ZECH

P. JOUVINROUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE WECK

Il a permis la réalisation de ce travail, nous a fourni très aimablement le réactif de test, a pratiqué lui-même certains examens. Il ne nous a jamais refusé ses conseils.

Nous le remercions très vivement de sa sollicitude.

INTRODUCTION

Parmi les grands chapitres de la pathologie iatrogène, celui qu'a ouvert l'introduction en thérapeutique humaine de la pénicilline est l'un des plus remarquables :

- remarquable d'une part, par l'opposition existant entre
 - . l'absence de toute nocivité primaire du médicament (comme le confirment quotidiennement sa parfaite tolérance par le très grand nombre de sujets traités et l'emploi, dans certains cas, de doses massives)
 - . et l'existence relativement fréquente d'incidents de type allergique, voire même d'accidents dont certains sont redoutables ;
- remarquable d'autre part, par les difficultés auxquelles on se heurte lorsqu'on veut étayer par les diverses méthodes biologiques à notre disposition les suspicions entraînées par l'interrogatoire ou l'examen clinique.

Il est pourtant de la plus haute importance de faire la preuve de l'allergie pénicillinée si l'on veut mettre le sujet allergique à l'abri des conséquences fâcheuses que peut entraîner pour lui une nouvelle exposition au médicament.

Mais il importe, à l'inverse, que le test utilisé :

- ne risque pas de sensibiliser un sujet neuf d'une part,
- et ne déclenche pas d'accident chez un sujet allergique d'autre part.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la méthode mise au point par Parker et De Weck, utilisant l'antigène pénicilloyl-polylysine et répondant à ce double critère d'efficacité et d'innocuité.

PREMIERE PARTIE

- Mécanisme immunologique des allergies à la Pénicilline
- Circonstances de survenue des accidents allergiques
- Tableaux cliniques et diagnostic clinique des accidents
- Diagnostic biologique des accidents

LE MECANISME IMMUNOLOGIQUE

I - THEORIE DE L'ALLERGIE DE TYPE IMMEDIAT AUX CORPS CHIMIQUES SIMPLES .

C'est à Landsteiner qu'on doit la démonstration du fait qu'une micromolécule, dépourvue de toute propriété antigénique, est susceptible d'acquérir cette propriété lorsqu'elle est fixée sur une protéine.

Cette micromolécule non antigénique est dite, par définition, haptène.

Le complexe formé par la liaison (N = N le plus souvent) de cet haptène avec la protéine constitue un antigène complet, capable de susciter la formation d'anticorps lorsqu'il est introduit expérimentalement chez l'animal.

Mais ce complexe doit répondre à certaines conditions, pour pouvoir jouer le rôle d'antigène.

- 1°) La liaison entre la molécule protéique porteuse et l'haptène doit être stable.
- 2°) L'haptène doit posséder une structure chimique lui permettant de se comporter comme un déterminant antigénique.
- 3°) La molécule porteuse doit avoir un poids moléculaire supérieur à 5 000.
- 4°) Enfin, le pouvoir antigénique du complexe est fonction du nombre de déterminants antigéniques fixés sur la molécule protéique.

Les anticorps circulants suscités par la présence de tels antigènes possèdent généralement deux sites capables de fixer un déterminant antigénique.

Ils sont responsables, in vivo, des réactions de type immédiat.

In vitro, leur présence se traduit par les réactions d'hémagglutination et de précipitation.

II - THEORIE DE L'ALLERGIE DE TYPE IMMEDIAT AUX MEDICAMENTS

La théorie que nous venons d'exposer semble bien pouvoir s'appliquer aux phénomènes d'allergie médicamenteuse, bien que l'étude

expérimentale chez l'homme des anticorps spécifiques soit encore difficile.

Pour pouvoir l'admettre, il faut vérifier :

- 1°) Que les manifestations allergiques de type immédiat suivant une administration médicamenteuse sont bien consécutives à la présence d'anticorps circulants.
- 2°) Que les corps chimiques introduits se sont liés préalablement de façon stable avec une protéine de l'organisme.

Or, il s'est avéré que cette liaison stable avec les protéines n'existe en général pas in vitro.

On a donc formulé l'hypothèse que le médicament, apparemment non réactif, pouvait se transformer en un métabolite qui, lui, possède un groupe réactif et forme un conjugué stable avec les protéines.

Le médicament est donc bien l'allergène, alors que le déterminant antigénique spécifique de la réaction est constitué par un produit de dégradation.

III - MECANISME IMMUNOCHIMIQUE DE L'ALLERGIE A LA PENICILLINE.

La pénicilline appartient à ce type de médicaments et forme, in vitro, avec les protéines, un composé labile sans pouvoir sensibilisant.

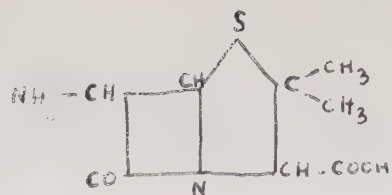
On a donc pensé qu'elle se dégradait en un métabolite susceptible de se comporter comme un haptène réactif, capable de contracter des liaisons stables avec les protéines.

Le grand intérêt des travaux actuels est d'avoir mis en évidence la réalité d'un tel phénomène.

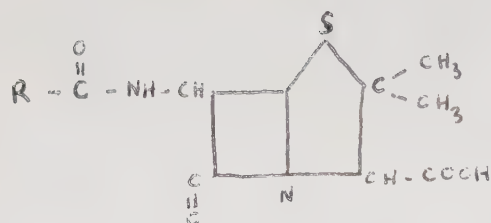
En effet, la pénicilline, relativement instable, se transforme en divers produits de dégradation dont l'antigénicité est variable :

A - L'acide pénicillénique

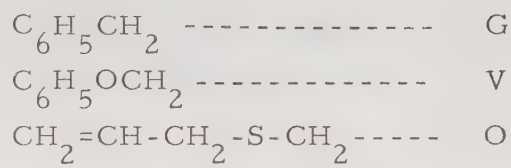
Dès qu'elle est en solution aqueuse, la pénicilline se transforme partiellement en acide pénicillénique, dénué de tout pouvoir antibiotique, mais fortement sensibilisant. Ce métabolite est présent dans toutes les préparations pénicillinées du commerce, et se trouve même à l'état de traces dans la pénicilline cristalline sèche. Un mode de conservation défectueux peut provoquer une augmentation du taux de cet acide dans des proportions importantes .



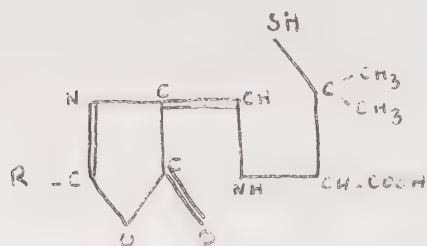
Acide 6 amino pénicillanique
(6- A. P. A.)



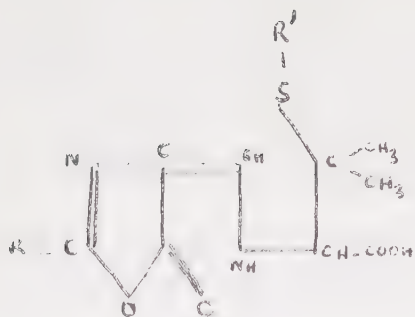
R =



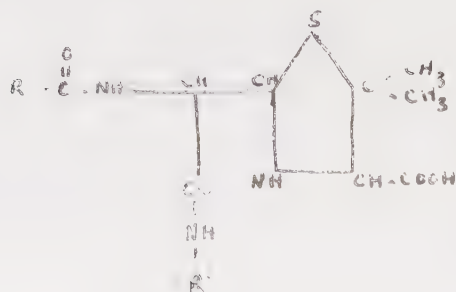
Pénicilline



Acide Pénicillénique



Conjugué de type Pénicillenate
par liaison disulfure avec
une protéine R'



Conjugué de type pénicilloyl
par liaison amide
avec une protéine R'

Tableau I

Ceci explique :

- Que les malades traités à la pénicilline sont tous plus ou moins exposés à l'acide pénicillénique.
- Mais qu'un traitement bien conduit utilisant un produit fraîchement préparé diminue le risque de pollution par l'acide, donc le risque de sensibilisation du sujet traité.

En effet, la vitesse de dégradation de la pénicilline en son métabolite dépend de divers facteurs, parmi lesquels nous citerons :

- le pH : la vitesse de la réaction s'accroissant lorsque l'acidité augmente.
- la température : l'abaissement de température diminue la vitesse de dégradation.

Du fait de sa structure chimique (Tableau I) l'acide pénicillénique est capable de réagir avec les protéines de deux manières :
en fixant sur elles - des groupes pénicilloyl d'une part ,
- " " pénicillenate d'autre part,
ces deux groupes se comportant comme déterminants antigéniques.

1 - Le groupe pénicilloyl.

L'acide pénicillénique, par l'intermédiaire de son noyau oxazolone, et par liaison amide, fixe sur les protéines des résidus de type pénicilloyl (Tableau I)

2 - Le groupe pénicillénate :

Résulte d'une liaison disulfure du groupe SH libre de l'acide pénicillénique avec un acide aminé soufré d'une protéine (Tableau I).

Ces deux types de conjugués, préparés in vitro, sont stables et antigéniques chez l'animal. Injectés au lapin, ils suscitent chez ce dernier la formation d'anticorps spécifiques - antipénicilloyl,
- antipénicillénate

mais il n'existe pas de réaction croisée entre ces deux groupes.

D'autre part, on a également pu démontrer expérimentalement qu'un animal sensibilisé à la pénicilline est porteur d'anticorps vis à vis des deux groupes de composés. Il en est ainsi des sujets allergiques à la pénicilline: les anticorps antipénicilloyl étant toujours présents, alors que les anticorps antipénicillénate ne sont retrouvés que chez 50 % des sujets environ.

3 - D'autres groupes de composés résultant de la liaison de l'acide pénicillénique avec les protéines semblent moins intéressants au

point de vue immunologique.

B - Autres métabolites de la Pénicilline.

D'autres produits de dégradation de la pénicilline semblent immunologiquement inertes :

- l'acide pénillique
- l'acide pénilloïque
- l'acide pénicilloïque : régulièrement retrouvé dans les urines des malades traités, il constitue le principal produit de dégradation de la pénicilline et de l'acide pénicillénique.
- les acides pénamaldique, pénaldique, la pénicillamine enfin sont moins connus.

C - L'acide 6 aminopénicillanique

Nous devons, pour terminer, citer l'acide 6 A. P. A. (Tableau I) : noyau de base de toutes les pénicillines, il en diffère par l'absence de chaîne latérale.

Expérimentalement, il se comporte comme un allergène puissant et suscite la formation d'anticorps circulants, sans que le mécanisme de son action soit encore confirmé.

Il faut insister sur le fait que cet acide est présent dans tous les types de pénicillines, naturelles ou synthétiques.

C'est pourquoi la prétendue innocuité absolue des nouvelles pénicillines semble sujette à caution.

D - Rôle des chaînes latérales .

Etant donné le grand nombre de types de pénicillines, on peut se demander quel est le rôle des chaînes latérales dans le déterminisme des phénomènes allergiques.

On peut déjà présumer cliniquement leur rôle modeste, puisqu'il existe des réactions croisées entre les différents types de pénicilline, V, G, O.

L'expérimentation animale a confirmé cette notion, en montrant que la chaîne latérale ne joue pas de rôle dans la spécificité des anticorps antipénicilloyl et antipénicillénate suscités par différentes pénicillines.

Il apparaît que ces chaînes interviennent avant tout sur la vitesse de dégradation des diverses pénicillines en leur acide pénicillénique respectif.

CIRCONSTANCES DE SURVENUE DES ACCIDENTS DUS AU TRAITEMENT PENICILLINE

Nous envisagerons successivement :

- le médicament en cause :
 - toxicité propre .
 - type de pénicilline.
 - mode d'administration.
- puis le rôle de la susceptibilité individuelle.

I - LA PENICILLINE :

A - Toxicité propre.

- 1°) Il est bien admis actuellement que la pénicilline est dénuée de toxicité chez l'homme.
Le cobaye est le seul animal pour lequel la pénicilline est toxique; les lésions observées- foyers de nécrose du foie et du myocarde - ne sont pas d'origine allergique, mais semblent provenir des modifications de la flore intestinale provoquées par l'antibiotique.
Le pouvoir allergisant de ce médicament est donc indépendant de toute nocivité primaire générale.
- 2°) Cependant, à forte concentration, la solution peut être caustique: ceci explique parfois les douleurs au point d'injection. Cette causticité, associée à la possibilité de réactions ménagées allergiques rend les injections intrarachidiennes dangereuses.
- 3°) Si les premières pénicillines employées ont pu retentir sur des grossesses, entraîner des avortements, des accouchements prématurés, ou provoquer des ménorragies, les pénicillines actuelles n'entraînent plus d'accidents de ce type.

B - Les différentes pénicillines.

Toute pénicilline peut être un allergène.

En effet, qu'elles soient naturelles ou synthétiques, toutes les pénicillines ont pour noyau commun l'acide 6 aminopénicillanique, dont nous avons souligné le pouvoir allergisant.

Elles sont donc toutes susceptibles :

- de sensibiliser un malade.
- de déclencher l'accident allergique.

C - Le véhicule retard

Certaines pénicillines sont incorporées à un véhicule retard:

- pénicilline au stéarate d'alumine,
- pénicilline associée à des stérols, des carbures d'hydrogène, à la benzathine, qui semble être un adjuvant de l'allergie plus qu'un allergène,
- pénicilline unie à un anesthésique, la procaine : le véhicule retard semble responsable dans ce cas d'accidents de sensibilisation.
- certains laboratoires enfin ont employé comme véhicule retard un antihistaminique, pour diminuer le risque de sensibilisation.

Mais il entre dans la composition du médicament une petite dose de péniciline G, qui suffit à provoquer une sensibilisation ou à révéler une allergie déjà constituée.

En général, l'existence de ces associations rend en clinique le problème des réactions allergiques très délicat, car le véhicule peut intervenir lui-même comme allergène.

Il faut savoir que le malade peut être sensibilisé à la fois au véhicule et à l'antibiotique.

D - Le mode d'administration.

1. La posologie n'intervient pas.

Toute dose peut sensibiliser un malade, et malgré un cas particulier dont nous reparlerons, il semble communément admis que toute dose peut également déclencher l'accident. Cependant beaucoup d'auteurs pensent que de fortes doses auraient un pouvoir sensibilisant plus réduit que les faibles doses, chez un sujet neuf, ce qui est vrai pour toute allergie médicamenteuse d'ailleurs.

2. La voie d'introduction.

Quelle qu'elle soit, elle est capable de sensibiliser et de révéler l'allergie.

La voie orale est cependant plus néfaste que la voie parentérale. On rejettera tout suppositoire à la pénicilline.

L'emploi des aérosols est actuellement abandonné, car il constitue le moyen le plus sûr d'allergiser un malade.

Les collyres à la pénicilline semblent un peu moins dangereux, sans que cela soit prouvé de façon absolue.

Le problème des crèmes et des pommades se situe sur un plan un peu différent: elles sont douées d'un très fort pouvoir allergisant. La réaction ne sera pas une réaction générale liée à la présence d'anticorps circulants, mais une réaction eczématiforme, à rattacher vraisemblablement à la formation d'anticorps tissulaires.

Il en est de même des allergies de contact observées chez le personnel soignant qui manipule de la pénicilline.

3. Il faut souligner le fait que tout traitement fantaisiste, irrégulier, discontinu, est particulièrement apte à sensibiliser un malade.

Les séries d'injections régulières, intermittentes, provoquent moins d'allergies, et les accidents sont rares chez les malades traités pour maladie de Bouillaud ou syphilis (70).

4. Enfin il arrive que certains malades, lors d'un premier traitement à la pénicilline, présentent des réactions allergiques.

Il faut alors penser à un contact oublié, ou même méconnu, puisque la pénicilline est présente dans de nombreuses préparations, vaccins à virus, voire même dentifrice, chewing-gum.....

D'autre part, certains allergologues prétendent que les épidermomycoses latentes ou patentes peuvent sensibiliser à la pénicilline, du fait de l'origine fongique de celle-ci : ceci étant difficile à prouver cliniquement.

Enfin, nous citerons, parmi ces contacts rares et méconnus, le traitement pénicilliné de la mammite de la vache : durant quelques jours, la pénicilline est éliminée partiellement dans le lait, et peut sensibiliser le consommateur.

II - LE MALADE .

Nous envisagerons ici les facteurs étiologiques afférents au malade lui-même.

1°) Le sexe ne joue aucun rôle.

- 2°) L'âge : il semble que les accidents soient plus fréquents chez les adultes de 20 à 60 ans. Les personnes âgées sont relativement à l'abri. Par contre, on a pu voir des accidents chez l'enfant, et un cas de choc mortel a été signalé par Matheson et Elegant (39).
- 3°) La gravidité n'intervient pas.
- 4°) La nature de la maladie traitée semble jouer un rôle dans les manifestations allergiques.
Certains auteurs pensent que le syphilitique serait moins susceptible que tout autre malade de présenter des accidents de ce type : 22 réactions imputables à une allergie chez 7 526 syphilitiques (soit 0,29 %) traités dans la clinique de dermatovénérologie de Lyon (5).
Le nombre des accidents allergiques serait un peu plus élevé dans la maladie de Bouillaud, ainsi que dans les nombreuses affections nécessitant un traitement pénicilliné.
- 5°) Il faut surtout insister sur le rôle très important du terrain allergique.
L'asthmatique est tout particulièrement apte à se sensibiliser à la pénicilline, et à réagir :
- soit par une réaction focale, avec état de mal particulièrement tenace,
 - soit par une dermite eczématiforme,
 - soit par un choc qui est souvent de haute gravité.
- De nombreux cas de chocs mortels à la suite d'injections de pénicilline ont été relevés chez des asthmatiques :
- en 1949, Waldbott (75) relate le cas d'une jeune femme de 39 ans.
 - en 1951, Issakidis (27) après injection de 100 000 U. de pénicilline 0 chez un homme de 48 ans.
 - en 1953, Curphey (13) a déploré le décès d'une femme, et d'un homme de 63 ans.
 - en 1953, Pick et Paterson (50): choc mortel chez une femme de 31 ans.
 - Feinberg (16), Andersen (1) ont également rapporté des décès chez des asthmatiques d'âge moyen.
- Il faut donc bien connaître ce risque avant d'entreprendre un traitement pénicilliné chez un asthmatique.
- 6°) Il est bien évident qu'un traitement pénicilliné préalable est cause de cette sensibilisation. Avant d'entreprendre un traitement par l'antibiotique, il faut toujours faire préciser l'existence ou non de traitement antérieur sans négliger les

petits signes de sensibilisation qui ont pu passer inaperçus :

- petite éruption prurigineuse,
- malaise fugace,
- urticaire,
- de même que les réactions locales au point d'injection.

En effet, ils constituent une alerte que l'on ne doit pas ignorer.

En l'absence de traitement antérieur certain, on recherchera toujours l'éventualité d'un contact antérieur méconnu ou oublié.

TABLEAUX CLINIQUES ET DIAGNOSTIC CLINIQUE DES ACCIDENTS

I - LES TABLEAUX CLINIQUES

Quelque soit l'allergène responsable, les accidents qu'il déclenche ont un aspect constant.

Chez l'animal préalablement sensibilisé à la pénicilline, les réactions entraînées par un nouveau contact sont essentiellement de deux types :

1°) Manifestations de type immédiat, liées à la présence d'anticorps précipitants dans le sérum.

2°) Manifestations de type retard: l'eczéma de contact en est l'exemple.

Contrairement à l'animal d'expérience chez lequel les réactions allergiques sont relativement stéréotypées, l'homme présente des manifestations cliniques d'aspects très variés, souvent difficiles à classer.

Nous emploierons donc une classification un peu arbitraire, comprenant tous les types de manifestations, même celles dont on ne peut affirmer la nature allergique (81).

1°) Manifestations allergiques de type immédiat, liées à la présence d'anticorps circulants :

a/ Nous décrirons tout d'abord le choc anaphylactique :

il est immédiat, suivant de quelques secondes à quelques minutes l'injection ou la prise du médicament. Exceptionnellement, il survient quelques heures après.

Caractérisé avant tout par le collapsus vasculaire, la dyspnée, il peut entraîner un coma. Maintenant que cet accident est connu, le traitement bien conduit permet le plus souvent d'éviter une issue fatale. Cependant il reste une proportion non négligeable de cas mortels, très variable selon les travaux.

Güthe (22) cite les proportions suivantes de cas mortels :

19/59 chocs,
5/25
74/250
81/561
72/793.

Dans ces cas, la vérification ne montre que des lésions relativement discrètes: oedème et pétéchies du cerveau, du poumon, du myocarde, de l'épiglotte, accompagnés d'un oedème congestif du foie et du rein.

b/ L'urticaire, l'oedème de Quincke surviennent également dans les minutes ou les heures suivant l'injection. Ils constituent la réaction la plus fréquente, la plus bénigne. Cependant, leur survenue constitue un avertissement sérieux qu'il ne faut pas négliger.

2°) Manifestations allergiques de type retard, non liées à la présence d'anticorps circulants :

c'est l'eczéma de contact, déclenché par la manipulation répétée du médicament, ou par des thérapeutiques locales intempestives, se généralisant souvent à tout le corps.

3°) Manifestations probablement allergiques, mais où la présence d'anticorps circulants ne peut être affirmée, ou dont le type retard ou immédiat n'est pas établi : ce sont principalement :

- l'urticaire survenant plusieurs jours après l'injection, accompagnée de fièvre et d'arthralgies, rappelant la maladie sérique.
- l'éruption cutanée généralisée érythémato-papuleuse, ou érythémato-vésiculeuse.
- l'érythrodermie, manifestation grave des allergies à la pénicilline.
- l'exanthème fixe, très rare.
- l'entretien de la fièvre, lors d'un syndrome infectieux; l'arrêt de l'antibiothérapie amenant une apyrexie immédiate.

4°) Manifestations dont la nature allergique ne peut être affirmée.

a/ affections hématologiques : plusieurs cas de purpuras ont été observés à la suite de traitements pénicillinés. Plus rarement, on a signalé agranulocytose, éosinophilie.

b/ des dermatoses bulleuses ont également été signalées.

c/ périartérite noueuse : cet accident a été observé par des auteurs américains chez des sujets qui avaient déjà présenté des manifestations allergiques bénignes, mais avaient cependant continué à recevoir le médicament.

d/ réaction locale inflammatoire au point d'injection.

Il faut opposer à ces réactions allergiques certains accidents, qui a première vue pourraient être rattachés à des phénomènes allergiques, alors qu'en réalité ils sont de nature toxique.

- 1°) Le choc anaphylactoïde, consécutif à une injection intra-veineuse accidentelle.
- 2°) Certains cas d'urticaire, où la pénicilline agirait directement comme libérateur d'histamine,
- 3°) Le choc thérapeutique par lyse microbienne dont la réaction d'Herxheimer constitue l'exemple le plus typique.

II - LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

Il est théoriquement assez aisé, mais nous verrons qu'en réalité, il pose parfois des problèmes embarrassants.

Il repose :

1°) Sur l'allure des manifestations observées.

a/ Il est facile cliniquement de penser à une allergie à la pénicilline lorsqu'un grand choc, un malaise plus discret, ou une urticaire survient immédiatement à la suite d'une injection de médicament.

b/ mais dans certains cas, le tableau est atypique, fait de l'intrication de plusieurs manifestations; ou bien un accident batard survient après un intervalle de temps qui n'est compatible ni avec une allergie de type immédiat, ni avec une manifestation tardive.

c/ enfin, souvent le diagnostic est rendu plus difficile par les associations médicamenteuses : une thérapeutique associée peut être à l'origine des troubles cliniques. Rappelons le rôle du véhicule retard qui peut se comporter comme allergène. Il est donc très difficile dans ces cas d'apprécier la part de responsabilité qui revient à la pénicilline.

2°) Dans ces conditions il est évident qu'un interrogatoire précis est un apport indispensable.

a/ - il recherche tout d'abord la notion d'un contact préparant, et fait préciser :

- l'existence d'un traitement pénicilliné antérieur, la raison pour laquelle il fut instauré,
- la date approximative de ce traitement : en effet, certains auteurs ont pratiqué des tests cutanés systématiques chez des sujets allergisés depuis 2 à 12 ans, et ont constaté qu'une forte proportion d'entre eux s'étaient négativés (60 %).

Cependant, la prudence nous fait admettre qu'une allergie artificielle, une fois réalisée, est définitive.

- il est rare d'arriver à connaître le type de pénicilline employée.

b/ l'interrogatoire doit également faire préciser si le ou les traitements pénicillinés antérieurs ont été bien supportés. La notion de petits troubles tels qu'oedème, éruption urticarienne fugace, réaction locale au point d'injection constitue un argument de poids en faveur d'une allergie.

c/ Mais là encore on se heurte bien souvent à des difficultés :

- nombre de malades ignorent la nature des thérapeutiques subies, d'autant plus que celles-ci sont plus anciennes.
- le premier contact préparant a pu passer inaperçu.
- on ne doit donc en aucun cas éliminer la possibilité d'une allergie à la pénicilline même chez un malade qui nie l'existence d'un premier contact préparant.

3°) Il faut enfin connaître la possibilité de chocs non allergiques après injections de pénicilline ; pour preuve de leur existence, nous citerons l'observation d'un malade :

- Br.... R... 55 ans, traité pour syphilis sérologique. Dans les antécédents de ce malade, on relève une bacillose, qui a nécessité une thoracectomie, et actuellement stabilisée.
- une poussée d'iritis justifiant une hospitalisation en ophtalmologie.

Cette syphilis a été traitée :

- en 1958 : par l'Extencilline, la dose n'étant pas connue.
- en 1961 : par - 10 injections de cyanure de mercure.
 et - 15 millions d'unités de Bipénicilline.
- en février 1962 : par une cure de 9 millions de Flocilline, et en août de la même année par une cure d'Extencilline, à raison de 1 200 000 unités tous les 10 jours.
- en novembre 1962, à la suite de la onzième injection de cette série, s'est produit un grand choc immédiat, avec perte de connaissance, chute, apnée entraînant une cyanose rapide.

Le poulx était conservé.

L'injection intraveineuse immédiate de 25 mg d'Hémisuccinate d'hydrocortisone a permis la reprise progressive de la conscience.

Il s'est avéré qu'après la neuvième injection (faite du même côté que celle ayant entraîné le choc), le malade avait présenté un léger malaise fugace, qui n'avait pas été signalé.

Des tests ont été pratiqués chez ce malade :

- transfert passif de sérum chez trois témoins: résultat négatif.
- cuti réaction à la pénicilline G, 50 000 U/cc : résultat négatif.
- I. D. R. de 0,4 cc de solution à 10 000 U/cc : résultat négatif.
- I. M. dans le biceps de 1 000 U. de pénicilline G : résultat négatif.

Devant la négativité de tous les tests, le traitement fut repris, par 300 000 puis 600 000 unités d'Extencilline, et fut toujours bien supporté.

Ce choc anaphylactofde fut rapporté à une injection intraveineuse accidentelle probable de la solution d'Extenciline.

EN CONCLUSION :

Le diagnostic clinique est malaisé et n'apporte le plus souvent qu'une forte présomption.

La nécessité d'un diagnostic biologique sûr s'impose donc, du fait de la gravité d'une allergie méconnue.

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il est vite apparu nécessaire d'ajouter aux critères cliniques par trop imprécis des critères biologiques susceptibles d'assurer une base plus solide au diagnostic d'allergie à la pénicilline.

Dans ce but, on a décrit divers tests utilisant la pénicilline comme antigène. Ces tests se sont rapidement avérés insuffisants et surtout dangereux.

On a ensuite cherché à mettre en évidence dans le sérum du sujet la présence d'anticorps au moyen de tests in vitro: hémagglutination, test de dégranulation des basophiles en particulier. Là encore, de nombreuses difficultés subsistent, car ces tests doivent présenter certaines qualités primordiales :

- 1°/ Sensibilité : en effet, il arrive trop souvent que les tests soient faussement négatifs chez des sujets sensibilisés.
- 2°/ Spécificité : inversement, ces tests sont parfois positifs chez des sujets sans anamnèse d'accident thérapeutique.
- 3°/ Pouvoir sensibilisant réduit : il vaut mieux en effet s'abstenir de créer une sensibilisation chez un sujet qui en était indemne.
- 4°/ Innocuité : les tests cutanés employant la pénicilline sont très dangereux chez les sujets sensibilisés, et de nombreux cas de chocs mortels ont été signalés à la suite d'intradermoréactions employant des doses minimales de l'antibiotique.

Nous décrirons successivement les différents tests actuellement utilisés, en tentant d'apprécier leur valeur respective.

TESTS CUTANES A LA PENICILLINE

Les premiers en date, ils ont été décrits dès que fut mise en évidence la possibilité d'accidents allergiques dûs à ce médicament.

I - REACTIONS CUTANÉES URTICARIENNES IMMÉDIATES

1°) Scratch test

a/ La technique

- Une goutte de solution concentrée de pénicilline (10 000 à 50 000 U/cc) (16, 30) est déposée sur une petite scarification pratiquée au niveau de l'avant-bras. Un test témoin employant du sérum physiologique sera pratiqué sur l'avant-bras opposé.

- La lecture est immédiate, on observe la réaction cutanée locale de 10 en 10 minutes, durant 30 minutes.

Aucune réaction ne doit survenir au niveau du témoin.

Le test à la pénicilline est positif s'il se produit une papule urticarienne, entourée d'un halo érythémateux au niveau du scratch.

b/ Les résultats :

Ce test s'est avéré peu sensible.

Selon les statistiques les résultats, très variables, donnent de 10 à 30 % de tests positifs chez des sujets sensibilisés. Un test négatif ne permet pas d'affirmer qu'un nouveau traitement pénicilliné sera bien supporté. Il ne semble pas exister de réactions faussement positives chez des sujets témoins. Ce test est sans danger, et n'a jamais entraîné de manifestations graves chez un sujet sensibilisé à l'antibiotique.

2°) Les injections intradermiques

Elles mettent en évidence la présence d'anticorps circulants, suscitant les réactions de type immédiat.

Technique

Elles sont également pratiquées sur l'avant-bras. La solution injectée est toujours très diluée: 10 à 50 unités représentant les doses

les plus couramment employées. Certains auteurs n'injectent qu'une unité.

La lecture, là encore, se fait de 10 en 10 minutes, pendant 30 minutes, en se référant à une papule témoin.

Papule et érythème sont également les critères de positivité du test.

Les résultats :

a/ Ils furent médiocres eux aussi, quelle qu'ait été la pénicilline employée : 30 % de tests positifs chez des sujets suspects d'allergie semble être le résultat le plus optimiste. On s'accorde généralement pour estimer qu'il existe seulement 18 à 20 % de test positifs. Une statistique de 551 cas trouve 23,5 % de tests positifs (4).

b/ Ce test constitue surtout un danger réel pour le malade sensibilisé.

En effet, la réaction allergique peut survenir après l'introduction d'une dose infime de produit, et la gravité n'est pas toujours proportionnelle à la dose administrée. Des chocs graves, voire mortels ont été observés à la suite d'injections intradermiques de pénicilline : Cecchini et Ferrereti (9), Berger et Einsen (2) Gütke (22) Charpin ont rapporté de tels accidents, dont deux furent mortels.

c/ Enfin, l'introduction par voie intradermique de l'allergène constitue un risque majeur de sensibilisation d'un sujet normal.

II - REACTION ECZEMATEUSE

La détection d'une sensibilité eczémateuse se fait par l'épidermoréaction sur scratch, avec une solution concentrée de pénicilline. La lecture est tardive, à la 48^e heure. La positivité du test est reconnue à la présence, au niveau de l'érosion cutanée, d'une réaction eczématiforme, associant presque toujours de fines vésicules à l'érythème et au prurit.

Ce test semble tout à fait valable pour la mise en évidence d'une allergie de contact; le nombre de tests positifs chez les sujets allergiques semble se situer autour de 45 %. Ce test est sans danger, et est employé très couramment dans tous les services d'allergologie.

III - REACTIONS CUTANÉES DE TYPE TUBERCULINIQUE

L'intradermoréaction de pénicilline entraîne parfois l'apparition, après 24 à 48 heures, d'une induration érythémateuse au point d'injection.

Certains pensent que cette réaction serait purement toxique : de fortes doses sont beaucoup plus aptes à la provoquer que des doses faibles. Cependant, il faut souligner que sur une série de 33 patients ayant présenté une telle réaction, près de 50 % ont réagi ultérieurement à une injection de pénicilline (25). Il est bien difficile actuellement d'établir la valeur que l'on peut accorder à une telle réaction.

EN RESUME , excepté l'épidermoréaction à la pénicilline qui peut faire la preuve d'une allergie de contact, les tests à la pénicilline sont à proscrire formellement : outre le risque de sensibilisation qu'ils constituent, leur manque de fidélité, ils représentent un véritable danger pour le malade testé.

LA METHODE DE TRANSFERT PASSIF SELON PRAUSNITZ KUSTNER

I - TRANSFERT PASSIF DE SERUM CHEZ L'HOMME

La preuve de l'existence d'anticorps circulants dans le sérum d'un sujet sensibilisé à la pénicilline peut se faire par la méthode de transfert passif d'anticorps.

Les premiers transferts passifs de sérum furent réalisés chez l'homme: on injectait par voie intradermique à un sujet sain une petite quantité de sérum provenant du sujet à tester : ceci constitue l'injection préparante, qui crée une sensibilisation cutanée artificielle, que l'on peut mettre en évidence, 48 heures après, par une injection de l'allergène effectuée dans la zone préalablement sensibilisée.

En effet, lorsque le sérum injecté contient des anticorps, le receveur répond à l'injection de pénicilline par une réaction urticarienne immédiate.

Ce test a dû être abandonné, car il présente deux dangers majeurs :

- d'une part, risque de sensibilisation à la pénicilline d'un sujet sain,
- d'autre part, risque d'ictère consécutif à l'injection de sérum , qui interdit un tel transfert chez l'homme.

II - CHEZ L' ANIMAL

Cette méthode fut appliquée à l'animal d'expérience : des tests furent effectués chez le lapin (38) le cobaye (19). Une technique intéressante utilise le singe *Macacus Irus* (34).

On introduit par voie intradermique le sérum à tester, provoquant ainsi une sensibilisation cutanée. Le test est positif si une réaction cutanée allergique se produit aux points sensibilisés lorsqu'on administre l'allergène par voie générale.

Certains auteurs facilitent la lecture en injectant par voie intraveineuse du bleu Evans : lors de la réaction allergique cutanée, il y a augmentation locale de la perméabilité capillaire, avec extravasation du colorant qui devient visible à travers l'épiderme.

Cette réaction aurait de plus une valeur quantitative, l'aire

des lésions provoquées étant proportionnelle à la quantité de réagines sériques introduites.

Résultats

Etant bien entendu que cette méthode ne doit pas être utilisée chez l'homme, elle semble très intéressante lorsqu'on la transpose à l'animal.

Des essais effectués chez le lapin ont donné 45 % de tests positifs (43), pour des sérums provenant de sujets suspects d'allergie.

Cependant, on peut faire des critiques à cette méthode, car, si un transfert positif démontre la présence d'anticorps circulants, un transfert négatif ne signifie pas que de tels anticorps sont absents.

En effet la positivité du test dépend de plusieurs facteurs :

- la capacité, variable, du receveur à fixer les anticorps.
- le taux d'anticorps présents dans le sérum: il semble exister un seuil en-dessous duquel le transfert est négatif.

Malgré ces réserves, la méthode nous semble intéressante, et mériterait d'être étudiée sérieusement dans le cadre d'un laboratoire spécialisé.

LE TEST DE SHELLEY, OU TEST DE DEGRANULATION DES BASOPHILES

Ce test a le très grand avantage de permettre la détection, *in vitro*, des anticorps circulants présents dans le sérum de sujets sensibilisés à un médicament. Nous insistons sur le fait :

- qu'il ne décèle que les anticorps circulants des manifestations anaphylactiques immédiates.
- et ceux-ci, dans la mesure où ils sont présents à un taux suffisant.

Son principe est d'observer, *in vitro*, les modifications de cellules riches en histamine - jouant un très grand rôle dans les réactions anaphylactiques - lorsqu'elles sont mises en présence d'un antigène auquel elles sont sensibilisées (41).

Les premiers travaux employèrent les mastocytes, puis en 1960, Shelley étudia, lors de processus anaphylactiques, le comportement des polynucléaires basophiles, cellules capables de synthétiser l'histamine (57).

I - PRINCIPE DE LA METHODE

In vitro, l'addition d'antigène à un sérum contenant des anticorps spécifiques provoque des modifications cellulaires de basophiles introduits dans le milieu.

Les basophiles peuvent provenir du malade lui-même: c'est le test direct, ou bien être isolés à partir du sang d'un animal d'expérience, c'est le test indirect. Le lapin est l'animal le plus utilisé, car les prélèvements de sang peuvent être fréquemment répétés.

Les modifications cellulaires observées en cas de test positif sont constituées avant tout par une dégranulation des basophiles, parfois associée à d'autres manifestations. Elles peuvent aboutir à l'éclatement de la cellule.

II - APPLICATION PRATIQUE

On met en présence, entre lame et lamelle :

- 1°) les basophiles, traités par un colorant faisant apparaître les granulations.

2°) le sérum du malade à tester.

3°) l'antigène en solution.

La lecture se fait sous immersion.

Nous décrirons en détail la méthode utilisant les basophiles du lapin, la plus couramment employée (63).

1°) L'obtention des basophiles.

Le sang est prélevé sur un tube à hémolyse hépariné de 7 cm de longueur, et dont le diamètre intérieur est inférieur à 1 mm. Une des extrémités du tube est soudée à la flamme.

Puis le sang est centrifugé à 10 000 tours par minute pendant 30 secondes.

La couche leucocytaire visible est isolée par deux clamps, puis sectionnée au-delà de chaque clamp. Elle est alors projetée sur des lames préalablement recouvertes d'une solution alcoolique de rouge neutre. On prépare ainsi quatre lames, dont trois serviront de témoin :

- la 1° lame reçoit les leucocytes seuls.
- la 2° " reçoit les leucocytes + 0,005 ml de sérum à tester.
- la 3° " reçoit les leucocytes + 0,005 ml de solution d'antigène.
- la 4° " reçoit les leucocytes, le sérum à tester, et la solution antigénique; c'est à son niveau que l'on observe les modifications cellulaires provoquées par la réaction antigène-anticorps.

2°) Le sérum à tester :

est isolé du sang prélevé par ponction veineuse sur le malade suspect d'allergie. Il doit être utilisé immédiatement ou congelé à 0°C jusqu'à son emploi.

3°) La solution antigénique :

peut avoir une concentration variable, ce qui permet d'évaluer un seuil de sensibilité.

L'antigène lui-même peut varier; on peut employer tous les types de pénicilline, ou bien un des produits de dégradation de l'allergène; enfin, de nombreux auteurs ont effectué ce test avec la pénicilloyl polylysine comme réactif.

4°) La lecture :

Elle se fait sous immersion.

- Après un délai de 5 minutes, les granulations des basophiles apparaissent rouge brique.

- La lecture se fait 10 à 20 minutes après préparation. On doit observer 20 à 25 basophiles par lame, et noter le rapport entre le nombre de basophiles altérés et le nombre de basophiles intacts.

- Tous les basophiles doivent être normaux sur les lames témoin . Au niveau de la lame test, les altérations observées sont variables, mais se caractérisent surtout par :

- une perte de la sphéricité cellulaire,
- une lyse des granulations,
- un éclaircissement du noyau,
- et au maximum un éclatement de la cellule, avec issue des granulations.

Selon Shelley, le test est positif lorsque 30 % au moins des basophiles observés sont altérés; mais beaucoup d'auteurs sont plus intransigeants et exigent des modifications cellulaires dans 50 % des cas, pour considérer le test comme positif (10).

III - RESULTATS DU TEST DE SHELLEY

A) - Résultats de Shelley

Dans cette étude, nous donnons des résultats obtenus et publiés par Shelley (59) qui a testé

- d'une part des sujets ayant présenté des manifestations allergiques à la suite de traitements pénicillinés

- d'autre part des sujets témoins ayant reçu de la pénicilline et l'ayant toujours bien supportée.

Ces résultats portent sur le test direct, où les basophiles sont prélevés à partir du sang du malade, et sur le test indirect, utilisant des basophiles de lapin.

Le tableau II résume les résultats obtenus :

		Nombre de sujets	Tests +	Tests -	Ininterprétables
sujets ayant présenté des accidents d'allergie	Test direct	138	38 : 27,5 %	90	10
	Test indirect	137	60 : 43,8 %	77	
Témoins		70	4 : 5,7 %	66	

Tableau II

Nous constatons que cette méthode est satisfaisante lorsqu'elle emploie des basophiles de lapin : le pourcentage de tests positifs chez des sujets allergiques est à peine inférieur à 45 % .

Selon Shelley, les tests négatifs indiquent l'absence d'anticorps circulants au moment du test , et ne permettent pas d'affirmer l'absence de sensibilisation.

En effet :

1°) Le test s'est avéré négatif dans la plupart des cas où les réactions anaphylactiques étaient survenues plus de deux ans avant l'examen; ce qui permet de penser qu'il y a une diminution du taux des anticorps sériques en l'absence de nouvelle exposition.

2°) L'examen est très souvent négatif lorsque l'accident clinique est très récent : pendant une semaine ou deux suivant une réaction anaphylactique sévère il existe une dépression des anticorps, fait bien connu chez l'animal d'expérience.

3°) Calcium et oxalates enfin sont nécessaires à la réaction.

B)- Résultats d'autres auteurs

Cependant, le test de dégranulation des basophiles utilisé dans de nombreux laboratoires a donné des résultats beaucoup plus décevants, et les statistiques varient de 25 à 50 % de tests positifs chez des sujets à anamnèse positive (29). Le pourcentage de tests positifs chez les témoins excède rarement 6 %.

Ces variations semblent résulter des difficultés pratiques auxquelles on se heurte :

1°) Les basophiles, une fois isolés, doivent être utilisés très rapidement, quelle que soit leur provenance. Il en est ainsi du sérum du malade: en effet, les anticorps présents dans le sérum à étudier sont détruits s'ils séjournent plus de 5 jours à température ambiante. Les sérums doivent être congelés, pour conserver leur activité aux anticorps.

2°) Mais le plus gros problème est celui de la lecture des lames : les altérations cellulaires se résument souvent à des modifications discrètes, qui seront interprétées différemment selon l'observateur. Il arrive au contraire que la dégranulation s'observe même sur les lames contrôle, malgré une technique rigoureuse, ce qui rend le test ininterprétable (54).

Certains ont préconisé une double lecture, effectuée par deux observateurs différents, cherchant ainsi à supprimer un facteur

personnel qui peut fausser les résultats. Mais ceci n'a pas supprimé les difficultés de lecture.

EN CONCLUSION ce test, satisfaisant sur le plan théorique est difficilement utilisable, du fait des résultats pratiques extrêmement controversés, et considérés par certains comme ininterprétables.

LA REACTION D'HEMAGGLUTINATION

I - PRINCIPE DE LA METHODE

In vitro, des hématies préparées, ayant fixé l'antigène, sont agglutinées lorsqu'on les met en présence d'anticorps spécifiques.

II - REALISATION DU TEST

Les hématies sont isolées le plus souvent à partir du sang de mouton.

Le sang défibriné est centrifugé, ce qui permet l'isolement des globules rouges. Ceux-ci sont lavés dans un sérum salé, puis plongés dans un bain de sérum salé auquel on additionne l'antigène: on peut utiliser la Benzylpénicilline (37), ou tout autre type de pénicilline de même que les produits de dégradation.

Ce bain est conservé une heure à 37 degrés C. Puis les hématies sont de nouveau lavées dans du sérum salé à 2 %, puis mises en présence du sérum à tester.

Une variante de cette méthode consiste à fixer l'antigène sur l'hématie par une double diazotation, à l'aide de la benzidine (26).

L'agglutination des globules rouges prouve la présence dans le sérum testé, d'anticorps spécifiques vis-à-vis de l'antigène utilisé pour sensibiliser les hématies.

Le test est négatif lorsqu'on observe une sédimentation normale des hématies.

Pour chaque sérum à étudier, un tube témoin sera préparé avec des hématies non sensibilisées: en présence d'anticorps, on observera une sédimentation normale des hématies.

III - RESULTATS

Cette méthode a été employée par Huriez (26) chez 54 malades ayant présenté des manifestations cliniques d'allergie à la pénicilline et chez 67 sujets témoins.

Les résultats sont résumés dans le tableau III

	Nombre de sujets	+ -	+
Suspects	54		44 %
Témoins	67	4 %	0 %

Tableau III

Le pourcentage relativement faible des tests positifs s'explique par le fait que plusieurs malades testés avaient présenté des réactions de type eczémateux, ou érythémateux, qui sont des manifestations d'allergie tissulaire ou retardée. En effet, chez 22 sujets ayant présenté des manifestations humores précoces, les tests furent positifs dans 60 % des cas.

COMMENTAIRE :

Cette méthode, comme celle de Shelley, présente de multiples avantages :

- 1°) Le test est pratiqué in vitro.
- 2°) La réaction est spécifique : l'emploi d'antigènes variés permet d'étudier la responsabilité propre des différents groupes antigéniques dérivés de la pénicilline lors des manifestations allergiques.
- 3°) Enfin, l'emploi de concentrations d'antigène décroissantes en fait une méthode quantitative.

Mais, comme la méthode précédente, elle doit être effectuée dans le cadre d'un laboratoire spécialisé, et ne peut devenir un test de routine applicable rapidement avant un traitement pénicilliné.

LE TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE DES LYMPHOCYTES

Cette méthode nouvelle de mise en évidence, *in vitro*, des allergies médicamenteuses a été utilisée et décrite en détail par Halpern (23). On sait que les lymphocytes, cellules immunologiquement compétentes, sont capables, lorsqu'elles sont mises en culture, de se différencier en lymphoblastes, et cellules de morphologie hémocytoblastique, sous l'influence de stimulations antigéniques (7).

La technique que nous allons décrire est une application de cette donnée expérimentale. Les lymphocytes sont fournis par le sujet suspect d'allergie ; l'allergène utilisé est la pénicilline.

I - MATERIEL ET METHODE

1°) Culture des lymphocytes

Nous rappelons brièvement la technique d'isolement et de culture des lymphocytes, qui comprend trois phases :

- a) prélèvement de 60 cc. de sang veineux sur héparinate de calcium.
- b) filtration du sang sur colonne de laine de verre : les polynucléaires adhèrent à la laine de verre, et sont ainsi éliminés.
- c) prélèvement du surnageant. Les lymphocytes sont numérés, et placés dans le milieu de culture, à raison de 1×10^6 cellules par centimètre cube.

Le milieu de culture est constitué de :

- 30 % de plasma autologue.
- 70 % de milieu 199 de Parker.

Enfin, on introduit dans ce milieu un antibiotique : streptomycine lorsqu'on veut étudier une allergie à la pénicilline.

2°) Dosage de l'antigène

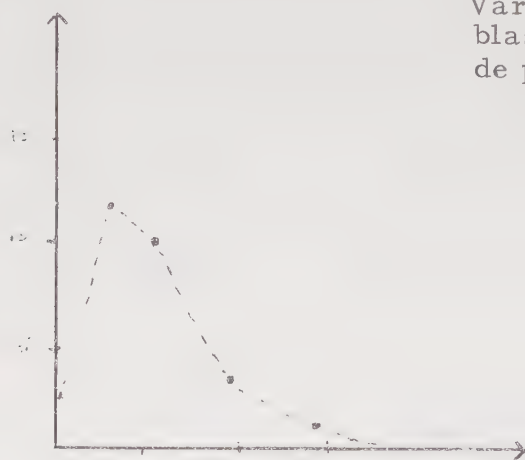
C'est une étape fondamentale de cette technique: en effet, on doit rechercher la concentration optimale provoquant le pourcentage le

plus élevé de lymphocytes transformés, donc la réaction positive maximale.

Ainsi, pour la pénicilline G, la concentration la plus satisfaisante semble être 500 à 1 000 unités par millilitre de milieu de culture. Des concentrations plus fortes semblent inhiber la dédifférenciation lymphocytaire, et même parfois entraîner une souffrance cellulaire.

La courbe suivante met bien en évidence le rôle capital de la concentration d'antigène.

% de cell.
blastiques



Variation du taux de transformation blastique en fonction des concentrations de pénicilline

U.I. de pénicilline
par ml de milieu de culture

Les cultures sont placées à raison de 3 cc. dans des tubes et incubées à 37°.

Des cultures-témoin, ne renfermant pas d'antigène, sont incubées dans les mêmes conditions.

Après 96 heures d'incubation, les cellules sont recueillies et l'on pratique des frottis colorés au May-Grünwald-Giemsa.

L'observateur établit le pourcentage de cellules lymphoblastiques par rapport aux lymphocytes normaux.

Au niveau des cultures servant de référence, ce pourcentage est toujours inférieur à 1.

Le test est donc considéré comme positif lorsque le pourcentage de cellules blastiques est très supérieur à 1.

II - LES RESULTATS

Halpern a appliqué cette méthode à :

- 26 sujets allergiques cliniquement à la pénicilline, parmi lesquels 21 avaient présenté des manifestations de type précoce ;
- 33 témoins.

Les résultats obtenus sont très satisfaisants :

1°) En l'absence d'antigène, toutes les réactions ont été négatives.

2°) En présence d'antigène :

- Toutes les réactions ont été positives chez les sujets allergiques.
- Un seul témoin a eu une réaction positive: il avait reçu à 2 reprises des traitements pénicillinés, et un test intradermique à la pénicilline, utilisant 5 000 et 10 000 unités a provoqué une réaction locale inflammatoire après 24 h.

Le tableau IV rapporte les résultats obtenus par Halpern avec cette méthode .

	Nombre de malades	% de cell. blastiques en présence d'antigène	% en l'absence d'antigène
26 suspects d'allergie	2 14 10	> 14 ≥ 10 ≥ 5	< 1
33 témoins	32 1	< 1 21,6	< 1

Tableau IV

Signalons que cette réaction est inhibée chez les sujets soumis à un traitement corticoïde. De même, l'addition au milieu de culture de dexaméthasone empêche la transformation lymphoblastique des lymphocytes.

COMMENTAIRE :

Ce test très récent a donné à son promoteur des résultats parfaits, puisqu'il s'est avéré positif dans 100 % des cas étudiés d'allergie à la pénicilline, qu'elle soit de type précoce ou tardif.

En l'absence d'études comparatives menées par d'autres chercheurs, il est difficile de porter un jugement formel sur cette méthode. Nous nous permettrons cependant de rapporter ici la conclusion d'Halpern:

" Le test de transformation lymphoblastique constitue une méthode délicate. A toutes les étapes, des précautions minutieuses doivent être prises pour la réalisation correcte du test. La séparation et la mise en culture des lymphocytes doivent s'effectuer dans des conditions de stérilité rigoureuse. La verrerie doit être préparée avec des soins particuliers. La plus grande difficulté provient peut-être de la détermination de la concentration optimale de l'antigène. . . . Certaines substances exercent sur les lymphocytes des effets toxiques. Ces difficultés surmontées, le test de transformation lymphoblastique nous paraît constituer l'épreuve la plus fine et la plus fidèle de l'allergie médicamenteuse" .

Il est à craindre que dans ces conditions cette réaction ne puisse que très difficilement entrer dans la pratique courante et être utilisée pour tester un nombre important de malades.

D'autres tests furent décrits, par exemple la mesure fluorométrique de l'histamine libérée, en présence d'antigène, dans du sang de lapin préalablement sensibilisé (61). Le petit nombre de sujets testés ne permet pas de préjuger de leur valeur.

Toutes les méthodes que nous venons de passer en revue ont un point commun : elles cherchent à déceler in vitro (ou chez l'animal dans le cas du transfert passif de sérum) la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum de sujets sensibilisés à la pénicilline, dans le but surtout d'éviter le danger que constituent les tests cutanés utilisant l'antibiotique.

Une façon tout à fait opposée d'envisager ce problème est celle d'A. L. de Weck, qui utilise des tests cutanés pratiqués avec un antigène :

- 1°) Ne provoquant pas de réactions dangereuses pour le malade.
- 2°) Donnant des résultats plus fidèles que la pénicilline elle-même

C'est ainsi qu'il a mis au point le test à la pénicilloyl-poly-lysine, auquel nous consacrons la deuxième partie de cette étude.

DEUXIEME PARTIE

LE TEST CUTANE A LA PENICILLOYL POLYLYSINE

- Premiers travaux effectués.
- Travail Personnel.
- Confrontation des résultats obtenus par les différents auteurs.

Le test cutané à la pénicilloyl-polylysine (PPL) n'est pas encore adopté par tous les allergologues ; cependant son emploi chez de très nombreux malades, aux U. S. A. en particulier, a permis des études statistiques qui ont confirmé la valeur de cet antigène.

Il semble être actuellement le plus satisfaisant des tests d'emploi facile en clinique, lorsqu'existe un doute concernant les antécédents d'un malade à traiter.

Cependant, les réactions sont loin d'être toutes positives chez les sujets suspects cliniquement d'allergie à la pénicilline. La proportion non négligeable de ces réactions faussement négatives est d'interprétation parfois délicate.

LES PREMIERS TRAVAUX EFFECTUES

I - LES BASES DE RECHERCHE

Rappelons brièvement que la pénicilline, allergène puissant, ne constitue pas un antigène efficace, pour deux raisons principales :

- 1°) Sa conjugaison avec les protéines de l'organisme est lente et le composé formé est labile.
- 2°) Sa dégradation donne naissance à un haptène réactif, l'acide pénicillénique, mais aussi probablement à un haptène inhibiteur, l'acide pénicilloïque.

Ceci explique les résultats peu satisfaisants des tests cutanés utilisant la pénicilline; et l'on comprend ainsi qu'il est nécessaire d'employer pour de tels tests un antigène efficace, conjugué protéinique stable, préparé in vitro, apte à déclencher une urticaire immédiate chez un sujet sensibilisé, mais incapable de sensibiliser un sujet normal; cette deuxième condition interdisant l'emploi de l'acide pénicillénique comme antigène.

On se souvient également que les principaux déterminants antigéniques responsables des manifestations allergiques ont été mis en évidence chez des animaux d'expérience sensibilisés à la pénicilline comme chez des sujets cliniquement sensibles au médicament.

En effet, chez les uns comme chez les autres, on a pu détecter la présence

- d'anticorps antipénicilloyl,
- d'anticorps antipénicillenate.

II - SYNTHESE DE LA PENICILLOYL-POLYLYSINE

Ceci étant, Parker et De Weck ont cherché à réaliser un réactif de test répondant aux deux conditions que nous venons d'énoncer.

1°) Ils ont donc synthétisé, puis étudié expérimentalement une série de conjugués protéiniques ayant tous comme déterminants antigéniques les groupes pénicilloyl ou pénicillénate, la molécule porteuse variant selon les cas (45) :

- sérum albumine humaine,
- gamma-globuline de boeuf,
- gamma-globuline humaine entre autres.

2°) D'autre part, ils ont également mis au point un composé résultant de la réaction de l'acide pénicillénique avec la polylysine : c'est la pénicilloyl-polylysine, dont chaque molécule a un stock de 20 résidus lysine pour 15 groupes pénicilloyl.

Ce corps a l'avantage, par rapport à ceux cités précédemment, d'avoir un faible poids moléculaire, de l'ordre de 1 500, ce qui le rend théoriquement incapable de provoquer une sensibilisation chez un sujet neuf, puisque le composé doit avoir un poids moléculaire supérieur à 5 000 pour être antigénique.

Ce fait a été démontré expérimentalement chez le cobaye : les complexes pénicilloyl ou pénicillénate-globuline se sont avérés fortement sensibilisants, alors que le composé pénicilloyl-polylysine n'a jamais provoqué d'allergie.

Ce fait s'est confirmé cliniquement chez l'homme.

3°) Une autre série d'expériences a permis d'étudier la capacité de chacun de ces réactifs à déclencher une réaction spécifique chez les sujets sensibilisés à la pénicilline.

a/- Réactifs porteurs du groupe pénicilloyl :
les composés pénicilloyl-polylysine se sont avérés aussi efficaces pour révéler une allergie que les composés pénicilloyl-protéine.

b/- Les tests utilisant les composés pénicillénate-protéine n'ont été positifs que chez 50 % environ des individus ayant réagi aux réactifs comportant le groupe pénicilloyl.

L'emploi de la PPL a donc prévalu, et c'est le réactif de test habituellement employé à l'heure actuelle.

IV - METHODE DE PREPARATION DE LA PENICILLOYL-POLYLYSINE

Divers modes de préparation ont été utilisés (45). Nous ne les décrirons pas en détail dans cette étude. Précisons seulement que la pénicilloyl-polylysine résulte de la réaction in vitro, à pH alcalin, de l'antigène avec la lysine.

L'antigène utilisé peut varier et Parker a fait de nombreuses études comparatives de l'efficacité du réactif obtenu en employant comme antigène :

- l'acide pénicillénique,
- la pénicilline G,
- la benzathine-pénicilline,
- et de nombreuses autres pénicillines (47).

Un fait est intéressant à retenir: la pénicilloyl-polylysine synthétisée à partir de la pénicilline est aussi efficace que celle obtenue à partir d'acide pénicillénique. Le composé réactif semble même plus pur, exempt presque totalement des groupes penamaldates qui jouent très probablement un rôle dans la genèse des accidents allergiques. L'antigène actuellement utilisé est la benzyl-pénicilloyl-polylysine (BPPL) .

TRAVAIL PERSONNEL

Nous avons testé avec la PPL :

- 40 sujets suspects d'allergie à la pénicilline,
- 50 sujets témoins.

- 1°) Nous avons utilisé la PPL comme réactif selon la technique préconisée par De Weck.
- 2°) Les malades qui étaient traités par les antihistaminiques ou par les corticoides ont interrompu ce traitement 48 heures au moins avant le test.
- 3°) Nos observations ne comportent aucun eczéma de contact résultant de la manipulation de pénicilline, ou de l'application de crèmes et pommades à l'antibiotique.

I - LA TECHNIQUE DU TEST.

Comme pour les tests à la pénicilline, nous pratiquons des tests cutanés employant le scratch et les intradermoréactions .

1°) Le scratch test.

On pratique une scarification unique de 8 à 10 mm de longueur, à l'aide d'une aiguille à injection intradermique, en prenant soin de ne pas faire saigner, sur la face antérieure de chacun des avant-bras. D'un côté on dépose une goutte de solution de benzyl-pénicilloyl-polylysine à 500 μ M /ml. De l'autre côté, une goutte de sérum physiologique, servant de contrôle.

La scarification unique a l'avantage de ne pas créer de papule qui pourrait fausser l'interprétation du test, surtout dans les cas où le dermographisme est important.

La lecture se fait après 15 minutes : le test est positif, s'il s'est produit une réaction papulo-érythémateuse du côté du réactif.

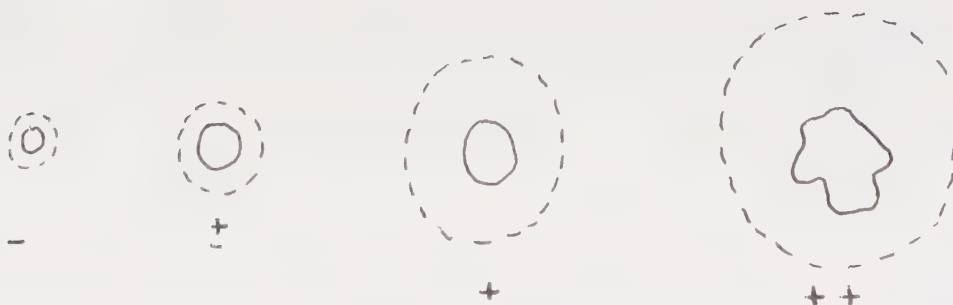


Si le test est positif, on arrêtera l'examen à ce stade, sans pratiquer d'IDR.

2°) Les intradermoréactions.

a) Lorsque le scratch test est négatif ou douteux, nous pratiquons une intradermoréaction, en injectant 0,03 cc de solution de BPPL, dont la concentration est de 25 μM /cc. La papule initiale a une taille de 5 mm environ, relativement constante d'un examen à l'autre. La même quantité de sérum physiologique est injectée sur l'avant-bras opposé.

Le critère de positivité du test est là encore l'ensemble papule-érythème, auxquels s'associe parfois du prurit.



b) Si le test est douteux ou négatif après 20 minutes, nous pratiquons une intradermoréaction semblable, mais employant la solution à 250 μM /cc. Aucun test ne doit être considéré comme négatif si cette dernière injection n'a pas été pratiquée.

On ne devra jamais injecter de solution à concentration supérieure, pour éviter le risque de réaction généralisée.

3°) Cas particuliers.

a) Lorsque nous testons un sujet qui a présenté un accident grave à la suite de traitement pénicilliné, nous commençons l'examen avec des solutions très peu concentrées, par exemple scratch-test avec la solution à 25 μ M/cc de BPPL, pour éviter le risque de réaction systémique. Si cette épreuve est négative, nous pratiquons le test standard.

b) Les sujets ayant présenté une réaction allergique importante au cours du traitement pénicilliné ont très souvent un test négatif pendant la phase aiguë de cette réaction. Ils seront donc testés 3 à 4 semaines après la disparition des lésions dues à l'accident allergique.

c) Enfin, nous avons considéré comme positifs certains tests qui n'ont pas montré de réaction locale importante mais qui ont entraîné des manifestations focales - crise de toux spasmodique chez un asthmatique - pendant la demi-heure suivant l'examen.

II - LES RESULTATS.

Nous ne voulons pas développer ici les observations de tous les sujets testés. Le tableau V résume les circonstances principales de survenue des accidents d'allergie chez les 40 malades ayant une anamnèse positive.

Nous nous proposons d'examiner tout d'abord les résultats globaux, puis nous étudierons quelques cas particuliers dans le groupe de sujets à anamnèse positive, puis dans le groupe contrôle.

TABLEAU V

SUJETS TESTES AYANT UNE ANAMNESE D'ALLERGIE A LA PENICILLINE

Malade n°	Histoire pathologique	Tt Péni. Date Nbre inj.	Type Péni.	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests	Terrain aller- gique	Résultat du test
				chro- no- logie	Allure clinique			
1 66 ans	1965 = érup- tion purpuri- que	1965	Péni. Coli	?	éruption maculeuse sur les cuisses	1 mois	RAS	+
2 45 ans	janvier 1967 = Congestion pu pulm. → 1 inj.		?	2 h après 1 ^{re} inj.	vomisse- ments oedè- me éryth.	40 jours	urticaire fréquen- te	-
3 34 ans	1965 : février Gonococcie } avec abcès { urethral prostatite	→ Fév. 1965	Specil- line	?	Papules ur- ticariennes + prurit.	1 mois	RAS	+
4 22 ans	1954 : appen- dicectomie 1965 : section tendineuse ac- cidentelle 1967 : gono- coccie	→ 1954 → → 1965 → 15 inj.	→ - → - →	2ème inj. → 11ème inj.	urticaire urticaire	2 ans	RAS	+

Mala- de n°	Histoire pathologique	Tt. Pén. Date Nbre inj.	Type Péni.	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests	Terrain allergique	Résul- tat du test
				chronologie	Allure clinique			
5 57 ans	Mars 1966 : pleurésie →	→ 30 inj.	?	après la fin du tt.	↑ des déman- geaisons chro- niques	3 mois	père { eczé- l frère } l soeur { mateux eczéma depuis 13 ans. prurit.	+
6 28 ans	1966 : gonococ- cie → 1967 : " →	sept. { 66 déc. } → 1 inj.	Bipéni.	30' après la 1ère inj.	urticaire généralisée	3 semaines	RAS	+
7 17 ans	?	dans l'en- fance	?	?	?	plusieurs années	eczéma consti- tutionnel	+
8 33 ans	1959 : plaie malléolaire int. → D.	5 Millions	?	1 mois après le tt.	eczéma des mains.	7 ans	RAS	-
9 40 ans	1961 } écoule- 1964 } ments 1965 } urétraux	→ 1 M 1 M 1 M	?	10' après 1' inj.	éryth. généra- lisé. Vomiss. prurit. dyspnée	1 an	mère : asthme sœur : eczéma lui { eczéma à 12 ans. Ur- ticaire au froid	+
10 61 ans	1958 : furoncu- lose sept. 1966 : prur- it anal + irrita- tion	→ 24 inj. 3 inj.	?	3ème inj.	urticaire géante	2 mois $\frac{1}{2}$	urticaire . cephalée. mal des trans- ports.	+

Mala- de n°	Histoire pathologique	Tt. Péni. Date Nb re inj.	Type Péni.	Accident allergique		Délai entre acc. et test.	Terrain allergique	Résul- tat du test
				chronologie	Allure clinique			
11 41 ans	?	fév. 1964	?	1ère inj.	urticaire	11 mois	eczéma des cimentiers	+
12 60 ans	1960 : abcès poumon 1964 : bronchite	- x — Avr. 64	Péni + Strepto	?	urticaire au lieu d'inj.	1 an	RAS	+
13 48 ans	? Mars 1964 : erup- tion erythema- teuse sur les bras	11 inj. → en 7 jrs	Péni + Strepto	3 jrs après la fin du tt.	plaques urtica- riennes fugaces	1 mois	RAS	+
14 80 ans	7 phlébites de jambe G. → Déc. 1966 : ulcè- re de jambe in- fecté	tt. nom- breux → 2 M/j	? Bipéni.	12ème inj. 7ème jour	réaction locale: prurit - brûlu- res - oedème	15 jours	RAS	+
15 25 ans	1956 } angines 1959 } →	oracilline 3 inj.	?	3ème inj.	↑ S. infectieux	5 ans	aphtes. migraines. mal des trans- ports.	-
16 42 ans	1965 : ∇ψ I →	14.650.000 U.	Specil- line	18ème inj.	urticaire généralisée	15 jours	RAS	+ —
17 23 ans	Mars 1964 : écoulement urétral	1 inj.	Bipéni.	Quelques minutes après 1ère inj.	2 malaises fugaces avec PC (choc)	1 an	RAS	+

Mala- de n°	Histoire pathologique	Tt. Pén. Date Nbre inj.	Type Péni	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests.	Terrain allergique	Résul- tat du test
				chronologie	Allure clinique			
18	→	→ 1966 4 inj.	Flocil- line	10' après 4ème inj.	choc : bouffées de chaleur faiblesse +++	≈ 1 mois	mère : eczéma- teuse. en- { urticaire fants } migraines	+
19 29 ans	Juillet 1964 : ulcération de la verge août 1964 : dg de <i>TV</i>	→ 5 M. 1 M.	Panstril- line Specil- line	à la 5ème inj. qques minu- tes après inj.	urticaire généralisée choc intense	1 mois	RAS	-
20 67 ans	1960 : conges- tion pulmonaire	3 inj.	?	immédiate- ment après la 3ème inj.	urticaire géante	6 ans	RAS	+
21 81 ans	prurit généra- lisé chronique. 1964 : angine →	3 inj.	?	qques minu- tes après la 3ème inj.	urticaire + choc +++	1 mois environ	RAS	+
22 27 ans	Décembre 1964 cure de hernie → inguinale	inj. de	Péni Strepto	?	urticaire oedème lèvres et paupières	3 mois	eczéma à l'âge de 6 ans	+
23 26 ans	suivie pour : L. E. D. affection inconnue	→ tt. par	Péni- cline	11 jours après fin du tt.	placards érythémateux	?	?	+

Mala- de n°	Histoire pathologique	Tt. Péni. Date Nbre inj.	Type Péni.	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests.	Terrain allergique	Résultat du test .
				chronologie	Allure clinique			
24 26 ans	Scarlatine. 1959 : appen- dicectomie 1962 : cure de fistule coccy- gienne 1965 : Ψ I oct. $\rightarrow$ 15650.000 U. déc. $\rightarrow$ 1 inj. de		Specil- line Exten- cilline	qques heures après	vomissements Θ à 39°	1 mois	?	-
25 21 ans	Mai 1965 : angine phleg- moneuse	$\rightarrow$ 1 M. x 6	Specil- line	4 à 5 jours après arrêt du tt.	urticaire loca- lisée aux jam- bes	1 an	RAS	-
26 27 ans	Péritonite appen- diculaire 1956 } 1957 } 1962 : angine de Vincent	tt. Péni- $\rightarrow$ cilliné. Extencil- $\rightarrow$ line sys- tématique	? Exten- cilline Bipéni	2h après l'inj.	prurit. urticaire. T° à 39	$\approx$ 2 ans	Père : rhume des foin Mère : eczéma Elle : rhume des foin	+
27 44 ans	Albuminurie. Fév 66 : angine $\rightarrow$ 5. M.		? Bipéni	8 jrs après la fin du tt.	- démangeaisons des pieds.mains - urticaire sur les cuisses.	2 mois	RAS	+

Mala- de n°	Histoire pathologique	Tt. Pén. Date Nbre inj.	Type Péni.	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests.	Terrain allergique	Résultat du test
				chronologie	Allure clinique			
28 23 ans	1963 ; ΨI	→ 20 MPéni .2ème cure 15 M - 4 inj. d' -	Exten- cilline				RAS	+
	1966 : ΨI	→ 15.600.000 - . 1 inj. d' -	Spécil- line Exten- cilline	4 jrs après l'inj.	éruption eczé- matiforme.	15 jours		
29 57 ans	Janv. 67 : $\Psi \Psi$ Serol → Bismuth → erythrodermie →	→ Pénicil- line	→ Spécil- line	qques heures après la 3ème inj.	rechute de l'erythroder- mie qu'avait provoqué le bismuth	15 jours environ	urticaire	-
30 20 ans	Méningite lym- phocytaire à 8 ans. Angines fré- quentes	}} Pénicil- line	?				RAS	+
	Déc. 1963 : angine	→ 4 inj. de	Péni. Strepto	2 minutes après la 4ème inj.	Choc immédiat, suivi d'urticai- re	qques mois		

Mala- de n°	Histoire pathologique	Tt. Péni. Date Nb're inj.	Type Péni.	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests	Terrain allergique	Résultat du test
				chronologie	Allure clinique			
31 45 ans	1959 : folliculite → et sycosis de la barbe + eczéma Mai 66 : blessure du pouce droit → + eczéma + anthrax	→ tt non précisé → 4 inj. de	? Bipéni	qques jours après 4ème inj.	extension de l'eczéma, et éruption bul- leuse rechute de l'eczéma qui était amélioré par un tt.local	15 jours	RAS	-
32 56 ans	1956 : abcès paracostal G → intervention 1965 : $\nabla \varphi \tau$	→ tt. non précisé	?	?	accident non précisé	9 ans	RAS	+
33 44 ans	1964 : interven- tion sur sinus → maxillaire	→ 5 inj.	non précisée	dans les heures sui- vant la 5ème inj.	éruption urticarienne généralisée + Θ°	?	RAS	+
34 20 ans	1962 : fracture du crâne + frac- ture de jambe 1966 : gonococ- cie	1 inj. de	Bipéni	immédiat- ment après l'inj.	léger vertige → très fugace	5 jours	RAS	-

Mala- de n°	Histoire pathologique	Tt. Pén. Date Nbre inj.	Type Péni	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests	Terrain allergique	Résultat du test
				chronologie	Allure clinique			
35 88 ans	- janvier 1967 : rétention uri- naire au cours d'une pneumo- pathie : Rufol +	1 inj. de	Péni non précisée	au cours de ce traite- ment mixte	erythrodermie	15 jours	RAS	-
36 28 ans	Antécédents peu précis	oui	?	?	éruption eczématoïde	-	RAS	+
37 54 ans	1966 : $\Psi\Psi$ → 4 inj.		Spécil- line	dans les heures sui- vant la 3ème inj (500.000)	éruption très fine sur les mains - les doigts	8 jours	rhume des foins gâle du ciment à l'âge de 25 ans	-
38 24 ans	$\Psi\Psi$ Serologique	→ 3 inj. de	Bipeni- cilline	qq heures après la 3ème inj.	urticaire localisée	1 mois	RAS	+
39 77 ans	1938 : Pleurésie G 1954 : brûlure grave 1958 : péritonite 1964 : ulcère de j. infecté	→ 2 inj.	non précisé	qq heures après la 2ème inj.	urticaire : MS. MI. Thorax	15 jours	RAS	+

Malade n°	Histoire pathologique	Tt. Péni. Date Nbre inj.	Type Péni.	Accident Allergique		Délai entre acc. et tests	Terrain allergique	Résul- tat du test
				chronologie	Allure clinique			
40 29 ans	Eczéma depuis 9 ans	1 fois au début de l'eczéma	?	plusieurs jours après le tt.	Généralisation de l'eczéma	7 ans environ	RAS	$\pm$

A - LES RESULTATS GLOBAUX

1°) Les résultats du test cutané à la PPL.

Sont rapportés dans le tableau VI

Parmi les sujets suspects cliniquement d'allergie pénicillinée, nous avons obtenu 62 % environ des tests positifs, pour 4 % seulement chez les sujets témoins.

	Nombre de sujets	Tests négatifs		douteux		positifs		% de tests +	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%		
Anamnèse +	40	11	27, 5	4	10	25	62, 5	62, 5%	
Témoins {	Avec péni	36	32	88, 8	2	5, 5	2	5, 5	} 4 %
	Sans péni	14	14	100	0		0		

Tests avec l'antigène Pénicilloyl-Polylysine

Tableau VI

2°) Tests itératifs.

Sept sujets chez lesquels le premier test s'était avéré positif, ont été retestés quelques mois plus tard, le délai maximum entre deux tests étant de deux ans et demi.

Il n'a pas été noté de discordance importante. Dans quatre cas cependant, les sujets, qui avaient présenté papule et érythème au scratch-test, n'ont réagi, lors du second examen, qu'à l'intradermo-réaction de solution PPL à 25 μ M/ml.

Cette modification dans la réponse ne nous semble pas avoir de valeur particulière.

3°) Comparaison avec les tests à la pénicilline.

Plusieurs sujets ont subi en outre une épidermoréaction sur scratch avec une solution de pénicilline G à 50 000 U/ml. Nous avons pratiqué cet examen à titre de contrôle, essentiellement chez des sujets dont le test à la PPL était négatif. Les deux examens ont concordé dans tous les cas sauf un, où le test à la PPL était positif, alors que le test à la pénicilline était négatif.

Sur 20 sujets testés à la pénicilline G, 4 tests furent positifs : (Tableau VII)

- dans deux cas, il s'est agi de sujets témoins, dont le test à la PPL était positif également.
- les deux autres cas se rapportent à des malades suspects d'allergie, dont le test à la PPL était positif ; sujet n° 27, dont l'accident allergique était de type tardif; sujet n° 32 : dont le type d'accident n'a pas été noté.

		Nombre de sujets	Scratch avec péni. G.	
			-	+
Suspects d'allergie	PPL +	3	1	2
	PPL -	8	8	0
Témoins	PPL +	2	0	2
	PPL -	7	7	0

Tableau VII

Le nombre des sujets à tests positifs à la PPL qui ont subi l'examen à la pénicilline est trop faible pour que l'on puisse tirer une conclusion de la concordance des résultats.

Cependant, il faut souligner que le test à la pénicilline n'a jamais objectivé d'allergie lorsque le test à la PPL était en défaut.

4°) Comparaison avec la réaction d'hémagglutination.

Enfin, 20 des sujets que nous avons testé ont également été testés par la méthode d'hémagglutination, utilisant la PPL comme réactif de test in vitro : ce procédé s'est révélé beaucoup moins satisfaisant que les tests cutanés, et n'a jamais décelé d'anticorps chez des sujets à anamnèse positive et tests cutanés négatifs.

Les résultats comparatifs sont résumés dans le tableau VIII.

	Nombre	Hémagglutination	
		+	-
Anamnèse + test cutané +	13	6	7
test cutané -	1	0	1
Anamnèse - test cutané +	2	2	0
test cutané -	4	0	4

Tableau VIII

B - COMMENTAIRES

1°) Groupe des sujets à anamnèse positive.

Dans ce groupe de 40 malades, nous avons obtenu la proportion relativement satisfaisante de 62,5 % de tests positifs, en tenant cependant compte de sujets dont les antécédents étaient très douteux.

Nous essayerons tout d'abord de déterminer le nombre de tests positifs selon le type d'accident présenté, puis nous aborderons le problème de l'innocuité du test, enfin celui des examens négatifs.

a) Résultat des tests selon le type d'accident présenté :
(Tableau IX)

Nous avons arbitrairement classé nos malades en six groupes :

- éruption immédiate, dans les heures suivant une injection médicamenteuse . Dans de nombreux cas, ceci se produit après les premières injections : après une injection unique, ou après une 3ème ou 4ème injection de pénicilline.
- choc immédiat, sans préjuger de sa gravité, qu'il soit ou non accompagné de manifestations cutanées.
- urticaire différée, se manifestant lors des dernières injections d'un traitement prolongé par l'antibiotique (18ème, 15ème injection chez nos malades).
- manifestations cutanées tardives, survenant 3 jours au moins après la fin du traitement.
- manifestations locales au point d'injection.
- enfin, dans un cas, augmentation des signes infectieux.

Les malades dont l'histoire clinique n'a pu être précisée de façon suffisante n'entrent pas dans cette étude.

	Nombre	Test +	±
Eruption urticarienne immédiate	12	10	
Choc immédiat	8	5	
Urticaire différée	2	1	1
Manifestations cutanées tardives	8	5	
Réactions locales	3	3	
Augmentation des signes infectieux	1		1

Tableau IX

Nous constatons que l'examen a été plus souvent positif chez les sujets ayant présenté des manifestations cutanées immédiates que chez ceux qui ont présenté un choc immédiat.

A noter également que dans les trois cas de réaction locale au point d'injection, les tests cutanés se sont avérés positifs.

b) Problème de l'innocuité du test :

Sur tous les tests effectués, seules deux réactions ne furent pas purement locales :

Sujet n° 6 : Il s'agit d'une jeune femme de 28 ans, sans antécédent allergique particulier.

En septembre , puis décembre 1966, elle a été traitée par la pénicilline pour gonococcie.

De plus, il semble bien qu'elle se fasse elle-même, à titre prophylactique, une injection mensuelle d'Extencilline-Bipénicilline.

Les différents traitements ont toujours été bien supportés, et la malade n'a présenté aucun trouble lors de ces injections.

En janvier 1967, un nouveau traitement est instauré, par Rovamycine et Bipénicilline.

30 minutes environ après la première injection de Bipénicilline, la malade voit apparaître une éruption urticarienne généralisée, qui s'estompe très rapidement (deux heures environ).

Le test à la PPL est pratiqué 15 jours après environ :

- Le scratch-test est négatif.
- L'intradermo de la solution de PPL à 25 μ M/ml est au contraire très fortement positive, et une demi-heure environ après l'injection, la papule initiale atteint 25 mm/20 mm ; elle est entourée d'un érythème très important, atteignant 60/40 mm environ.

De plus, apparaissent au niveau des poignets, des mains, de la taille, du dos, une dizaine de papules urticariennes très prurigineuses.

La malade reçoit alors un comprimé de Cortancyl à 5 mg, et l'éruption disparaît dans un délai d'une demi-heure environ.

Sujet n° 18 : Ce malade ne présente aucun antécédent frappant . En avril 1966, il est traité pour syphilis par Bispécia, puis Flocilline. Quelques minutes après la 4ème injection, il présente :

- bouffées de chaleur du visage,
- sensation de fatigue intense qui va persister pendant plusieurs heures.
- Le scratch-test s'avère négatif ; cependant le malade, 10 minutes environ après le test, signale une hydorrhée nasale.
- On pratique alors une IDR avec une solution de PPL à 12,5 μM /ml. On ne note pas de réaction locale mais le malade présente des raclements de gorge intermittents.
- L'intradermoréaction pratiquée avec la solution de PPL à 25 μM /ml est positive ; la papule est de 14/15 mm, rosée, alors que la papule témoin mesure à peine 11 mm de diamètre, blanche.

Le malade présente des raclements de gorge, et une toux incessante à partir de la 10ème minute du test environ . Cette toux cesse progressivement, une heure après la fin du test.

Ces deux légers incidents dus au test furent donc absolument bénins, et tous deux fugaces. Nous rappelons ici qu'aucun cas d'accident grave consécutif à ce test n'a été signalé jusqu'à ce jour.

c) Problème des tests négatifs .

Deux cas sont à envisager :

1°) D'une part chez de nombreux sujets, l'interrogatoire et la clinique ne permettent pas d'incriminer la pénicilline de façon certaine comme responsable de l'accident thérapeutique présenté.

Nous citerons à titre d'exemple l'observation n° 34 qui illustre bien ces cas où l'anamnèse est très douteuse :

Il s'agit d'un jeune homme de 20 ans, en bonne santé habituelle. On retient dans ses antécédents un traumatisme crânien sévère à l'âge de 16 ans.

En 1966, il est adressé dans le service pour gonococcie. Traitement préconisé : Bipénicilline, 1 M x 3 injections . Dans les secondes suivant la première injection, le malade ressent une impression de "brouillard devant les yeux", qui disparaît dès que le sujet est sorti dehors.

Ce malaise si léger et fugace n'évoque absolument pas une réaction allergique due à la pénicilline, mais traduit surtout l'appréhension chez un sujet pusillanime.

Il est bien évident que les test cutanés à la PPL pratiqués deux semaines plus tard furent négatifs .

Dans de tels cas, nous reprenons le traitement pénicilliné, souvent cependant après avoir pratiqué un test d'exposition en injectant l'unité par voie intradermique, puis 10 unités intramusculaires dans le biceps.

La reprise du traitement est en général bien supportée. Mais ceci n'est pas absolu, comme en témoigne l'observation suivante :

Observation n° 19 -

Homme de 29 ans, hospitalisé pour urticaire généralisée. Un interrogatoire laborieux permet de découvrir qu'à la suite d'une ulcération du gland, le sujet a reçu, un mois auparavant, cinq injections de pénicilline qui peuvent être tenues pour responsables de l'état actuel.

La découverte d'une sérologie fortement positive incite à reprendre le traitement pénicilliné, après pratique de tests :

- test à la PPL : négatif ;
- test à la pénicilline G : 1 unité intradermique dans l'avant-bras : négatif ;
- test d'exposition : 10 unités intra-musculaires dans le biceps, considéré comme négatif bien que le malade ait signalé un très léger prurit, fugace, quelques centimètres au-dessus du point d'injection.

Le soir même, le malade subit une injection thérapeutique de 1 million d'unités, qui est suivie immédiatement d'un choc intense, avec

- chute de la TA,
- pouls filant,
- perte de connaissance,
- œdème,
- dyspnée.

Toutes les précautions ayant été prises pour parer à cette éventualité, l'accident s'est heureusement bien terminé.

Cette observation met bien en évidence la notion de seuil de sensibilité dont nous avons déjà parlé : ce sujet qui avait bien supporté la faible dose de 10 unités a présenté un choc pour 1 million d'unités.

2°) D'autre part, il est des cas où la clinique et l'interrogatoire sont formels, et accusent la pénicilline.

Nous délivrons alors un certificat d'allergie au médicament même à la suite d'un test négatif.

Selon De Weck (81), les réactions faussement négatives chez les sujets à anamnèse positive s'expliqueraient par divers facteurs parmi lesquels nous citerons :

- l'existence probable d'un seuil de sensibilité cutanée,
- le fait que les anticorps ayant provoqué l'accident ne sont pas dans tous les cas de même nature que ceux décelés par la PPL . Rappelons à ce propos le rôle sensibilisant des groupes pénicillénates et pénamaldates.

2°) Groupe des sujets n'ayant jamais présenté d'accident à la suite de traitements pénicillinés.

- a) - Parmi ces témoins, 14 n'ont jamais reçu de traitement par l'antibiotique.
Plusieurs ont cependant reçu des injections de vaccin antipoliomyélitique.

Aucun test n'a été positif parmi ces sujets.

- b) - L'autre lot de témoins est constitué de sujets ayant eu des traitements pénicillinés, toujours bien supportés. Deux ont présenté des tests positifs à la PPL, à l'épidermoréaction à la pénicilline G, et à la réaction d'hémagglutination.
Ils ont été considérés comme allergiques à la pénicilline, et n'ont pas subi de test d'exposition.
- c) - Tous les témoins dont le test a été négatif et qui ont reçu un traitement pénicilliné l'ont supporté sans incident . Il ne semble pas y avoir de réaction faussement négative chez ces témoins.

CONFRONTATION DES RESULTATS OBTENUS PAR DIFFERENTS AUTEURS

Nous avons recherché les résultats des différentes statistiques effectuées en employant la PPL comme antigène pour des tests cutanés.

Ces résultats sont classés dans le Tableau X par ordre chronologique.

Tableau X

Année	Auteurs	Sujets à Anamnèse +		Sujets témoins	
		Nbre	% tests +	Nbre	% tests
1961	PARKER et AI (44)	59	76	1191	3, 7
1962	SHAPIRO et AI (83)	137	86	3530	4, 6
1962	USPHS (83)	330	36	2837	6, 1
1962	RYTEL et AI (56)	43	35	825	6, 8
1962	EDWARDS et AI (83)	70	24	1161	5, 4
1963	Van ARSDEL et AI (72)	43	32		
1964	BROWN et AI (6)	1003	39, 5	13489	6, 5
1964	LEVINE et AI (35)	41	27	30	3, 3
1964	PALOMEQUE et AI (43)	41	44		
1964	BUDD et AI (8)	22 ^x	91	40	2
		27	26		
1965	FINKE et AI (83)	53 ^{xx}	62	59	10
		67	17		
1962- 1965	DE WECK et AI (83)	329	58	228	10, 5

Année	Auteurs	Sujets à Anamnèse +		Sujets témoins	
		Nbre	% tests +	Nbre	% tests +
1966	LEVINE et AI (83)	68	43	103	8,7
		49 ^{xxx}	59		
1967	TRAVAIL PERSONNEL	40	62,5	50	4

x accidents de moins de trois mois

xx accidents de moins de trois ans

xxx réactions maculo papuleuses exceptées

(UPSH = U.S. Public Health Service).

1°) Groupe des sujets témoins.

Les résultats de 17 études sont tout à fait concordants, et dans la majorité des cas, le pourcentage des tests positifs se situe entre 4 et 7 %.

Toutes les méthodes de diagnostic biologique des allergies pénicillinées donnent des résultats à peu près similaires chez les témoins (excepté le scratch-test à la pénicilline).

2°) Groupe des malades à anamnèse positive.

Les résultats sont alors discordants, et dans 7 cas seulement sur 17 le pourcentage des tests positifs est supérieur à 50.

Mais remarquons tout de suite que dans ces cas, les résultats sont le plus souvent très satisfaisants. Nous pensons que ces

discordances proviennent de facteurs très divers, parmi lesquels nous citerons :

a) - La sélection des malades :

- bien souvent, chez un sujet adressé pour "suspicion" d'allergie à la pénicilline, l'interrogatoire soigneux suffit à mettre l'antibiotique hors de cause . Ces sujets sont éliminés de nombreuses statistiques.

b) - L'ancienneté et le type de l'accident ont certainement une incidence nette sur les résultats :

De Weck (83) a étudié ces influences que nous rapportons dans le tableau XI.

Type de manifestation	Nombre	% PPL +
Choc anaphylactique	R. 20	45
	A. 24	41
Urticaire immédiate	R. 28	71
	A. 29	62
Maladie sérique	R. 26	69
	A. 27	85
Urticaire tardive	R. 24	50
	A. 37	38
Oedème	R. 3	66
	A. 11	64
Asthme	R. 3	.
	A. 6	.
Réactions localisées	R. 5	60
	A. 9	33

R = réaction récente, survenue moins de deux mois avant le test.

A = réaction ancienne, survenue plus de deux mois avant le test.

Tableau XI

Il apparaît d'après ceci :

- . que les résultats sont très bons lorsqu'il s'agit d'urticaire immédiate, de manifestations type malade sérique.
- . mais que dans la plupart des cas ils sont moins satisfaisants si l'accident est ancien.

c) - L'état cutané :

- nous avons remarqué dans plusieurs cas des tests cutanés négatifs lorsque les téguments étaient encore altérés à la suite de l'accident thérapeutique.

d) - Enfin, les variations de technique du test peuvent intervenir :

Il est bien évident que des facteurs tels que la concentration du produit utilisé par exemple jouent un rôle primordial, et bien souvent, ceci n'est pas précisé de façon très nette dans les ouvrages.

La part de l'interprétation personnelle au contraire, paraît très réduite, dans la mesure cependant où un test témoin a été pratiqué.

En conclusion, le test à la PPL s'avère être :

- d'une réalisation facile
- et d'une interprétation aisée.

Les résultats qu'il nous a donnés ont été plus satisfaisants que ceux obtenus par diverses autres méthodes.

Cependant l'existence de réactions faussement négatives rend nécessaire l'emploi de tests associés multiples, seule méthode susceptible d'étayer le plus solidement possible le diagnostic d'allergie à la pénicilline .

CONCLUSIONS

- 1°) Le rappel des notions les plus récentes concernant le mécanisme des allergies à la pénicilline met en évidence l'importance qu'il y a à se placer dans des conditions très précises pour apprécier l'état d'allergie d'un sujet vis-à-vis de cette substance.
- 2°) Le bilan bibliographique des diverses méthodes proposées pour rechercher l'allergie à la pénicilline fait apparaître que les résultats obtenus sont dans l'ensemble assez médiocres ou au moins insuffisants . Certains tests sont encore d'utilisation trop récente ou de technique trop ardue pour pouvoir être utilisés couramment.
- 3°) L'intérêt théorique de l'antigène Penicilloyl Polylysine proposé par Parker et De Weck a été analysé en détail . Il réside principalement dans :
 - a - le caractère directement utilisable de l'haptène présent dans l'antigène ;
 - b - la quantité réduite d'antigène utilisé, et de ce fait non susceptible de provoquer des réactions graves.
- 4°) Cet antigène a été utilisé pour tester 90 sujets, dont 40 suspects d'allergie à la pénicilline, les cinquante autres servant de témoins. 62,5 % de résultats positifs ont été enregistrés chez les suspects, et 4 % chez les témoins.
- 5°) Ces résultats confrontés avec ceux de la littérature permettent de conclure à l'intérêt de cet antigène pour la recherche de l'allergie à la pénicilline.

Le Président de la Thèse :

Professeur THIERS

VU, le Doyen :

J. F. CIER

VU et permis d'imprimer

LYON, le 3 mai 1967

Pour le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

J. BRACONNIER

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANDERSEN A. H. -
Anaphylactic shock after penicillin injection :
three fatal cases
Ugesk Laeg 117 : 1237 (1955)
- 2 - BERGER A. J. and EINSEN B. -
Feasibility of skin testing for penicillin
sensitivity
J. Am. Med. Ass. 159 : 191 (1955)
- 3 - BETTLEY Fr ; PRICE E. C. V. and SHRAUK A. B. -
Investigations Into Penicillin Sensitivity
Acta Allerg. 17 : 442 (1962)
- 4 - BOLGAR E. ; FEHRER E. ; TÖRÖK H. ; RAJKA E. -
Penicillin All.
Orv. Hetil 99 : 1967 (1959)
- 5 - BONNEVIE Paule -
L'All. à la Pénicilline au cours du traitement
ambulatoire de l'Infection Syphilitique
Thèse de LYON n° 208 (1963)
- 6 - BROWN B. C. ; PRICE E. V. and MOORE M. B. -
P. P. L. as an Intradermal Test of
Penicillin Sensitivity
J. A. M. A. Vol. 189 n° 8 : 599 (1964)
- 7 - BRYON P. A. - Cytologie des Immunocytes
Cahiers Med. LYON T. 42 n° 2 : 59 (1966)
- 8 - BUDD M. A. ; PARKER C. W. ; NORDEN C. W. -
Skin tests in Penicillin sensitivity
J. A. M. A. Vol. 190 n° 3 : 203 (1964)

- 9 - CECCHINI M. ; FERRERETI D. -
Intolérance mortelle à la Pénicilline
Presse Médicale LXV : 254 (1957)
- 10 - CHARPIN J. ; OHRESSER Ph. ; VITTRY G. ; BOUTIN Ch. ;
LUCIONI R. -
Un nouveau test d'allergie in vitro :
le test de Shelley
Marseille Médical N° 12 (1963)
- 11 - CHARPIN J. ; STAHL A. ; VITRY J. ; BOUTIN C. et
OHRESSER Ph. -
A propos du test de Shelley
Rev. Lyon de Méd. T. 13 N° 20 : 975 (1964)
- 12 - S. B. COHEN -
Brain Damage due to Penicillin
J. A. M. A. Vol. 186 N° 10 : 899 (1963)
- 13 - CURPHEY T. J. -
Fatal anaphylaxis in bronchial asthma
following administration of Penicillin : report
of two cases with autopsy findings .
N. Y. S. Journal Méd. 53 : 1107 (1953)
- 14 - DUPRE A. ; SZAPIRO E. -
Une nouvelle technique d'Allergo diagnostic :
la réaction des basophiles
Revue Med. Toulouse 1 : 681 (1965)
- 15 - ETTINGER E. and KAYE D. -
Systemic Manifestations after a skin
test with PPL
The New England J. of Med. Vol. 271 : 1105
(1964)
- 16 - FEINBERG S. M. ; FEINBERG A. R. ; MORAN C. F. -
Penicillin Anaphylaxis, non fatal and fatal
reactions
J. A. M. A. 152 : 114 (1953)

- 17 - FEINBERG, S. M. -
All from therapeutic products.
J. A. M. A. 178 : 815 (1961)
- 18 - FISHER J. P. ; MIDDLETON R. ; and MENZEL A. E. O. -
Study on Passive Cutaneous anaphylaxis
with serum of Allergic Patients
J. All. 27 : 256 (1956)
- 19 - FISHER J. P. ; and COOKE R. A. -
Passive cutaneous anaphylaxis in the
guinea Pigs
J. All. 28 : 150 (1957)
- 20 - FRIEDLAENDER S. ; FRIEDLAENDER A. S. -
Observations on basophil Degranulation
as an indicator of antigen-antibody reaction
J. of All. vol. 35 n° 4 : 361 (1964)
- 21 - GELL P. C. H. and BENECERRAF B. -
Studies on hypersensitivity - The relation
ship between contact and delayed sensitivity .
A study on the specificity of cellular immune
reactions
J. Exp. Med. 113 : 571 (1961)
- 22 - GUTHE T ; IDSOE O. ; WILLCOX R. R. -
Untoward Penicillin Reactions
Bull. OMS 19 : 427 (1958)
- 23 - HALPERN B. ; KY N. T. ; AMACHE N. ; DELAGRUE C. ;
HAZARD J. -
Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
"in vitro" par l'utilisation du test de
transformation lymphoblastique (T. T. L.)
La Presse Medicale 75 n° 10 : 461 (1967)

- 31 - LANGE R. - Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
La Vie Médicale Fév. 1966 p. 251.
- 32 - LAUGIER J. ; NIKOL L. ; PAUPE J. ; BRUNET D. ; VIALATTE J. -
Applications d'une technique d'hémagglutination
à l'étude de l'allergie à la pénicilline
Soc. Franc. d'All. 21 juin 1966
- 33 - LAYTON L. L. ; LEE S. and de EDDS F.
Diagnosis of human allergy utilizing passive
skin sensitization in Monkey Macaca Iru
Proc. Soc. Exp. Biol Med. 108 : 623 (1961)
- 34 - LAYTON L. L. et R. PANZANI -
Le transfert passif de l'allergie humorale
de l'homme chez le singe
Rev. Lyon. Méd. All. II T. 13 N° 5 : 145 (1964)
- 35 - LEVINE B. B. and FELNER M. J. -
The nature of immune complexes initiating
allergic wheal and flare reactions
The J. of. All. Vol. 36 n° 4 : 342 (1965)
- 36 - LEVINE B. B. ; FELLNER M. J. ; and LEVYTSKA V.
Benzyl penicilloyl specific serum antibodies
to Penicillin in man.
I : Development of a sensitive Hemagglutination
Assay Method.
J. Imm. 96 : 707 (1966)
- 37 - LEY A. B. ; HAINS J. P. ; BRINKLEY M. ; LILES B. ; JACK J. A.
and CAHAN A. -
Circulating antibody directed against Penicillin
Science 127 : 1118 (1959)
- 38 - MARTINEZ , CORTES F. and HERNANDEZ -
A New Method for Diagnosis of all to Penicillin
Gac. Méd. Mex. 93 : 225 (1963)

- 39 - MATHESON A. et ELEGANT L. -
Penicillin reactions in children : study of
value of skin test in penicillin sensitisation
J. All. 26 : 415 (1955)
- 40 - MIKOL C. et RENOUX M. -
Réactions d'agglutination
Presse Médicale 75 n° 1 : 21 (1967)
- 41 - MONGAR J. L. ; SCHILD H. O. -
Cellular Mechanisms in anaphylaxis
Phys. Rev. 42 : 226 (1962)
- 42 - OVARY Z. - Immediate reactions in skin of experimental
animals provoked by antibody - antigen
interaction
Prog. All. 5 : 459 (1958)
- 43 - PALOMEQUE F. E. , FULTON J. , DERBES V. J. -
Penicillin Sensitivity
Arch. of Dermat. Vol 92 : 271 (1965)
- 44 - PARKER C. W. et All -
Hypersensitivity to Penicillenic acid
derivates in Human Beings with Penicillin
allergy
J. Exp. Med. 115 : 821 (1962)
- 45 - PARKER C. W. ; De WECK AL. and EINSEN -
Preparation and some properties of Penicillenic
Acid derivates relevant to Penicillin Hypersen-
sitivity
J. Exp. Med. 115 : 803 (1962)
- 46 - PARKER C. W. - Penicillin Allergy-Editorial
Am. J. Med. 34 : 747 (1963)

- 47 - PARKER CW. and THIEL J. A. -
Studies in human Penicillin Allergy : a comparison of various PPL
The J. of Lab. and Clin. Méd. Vol. 62
n° 3 : 482 (1963)
- 48 - PARKER CW. and THIEL J. A. -
Immunogenicity of Penicilloyl - Polylysine
The J. of Lab. and Clin. Med. Vol. 62
n° 6 : 998 (1963)
- 49 - PELLERAT J. ; RIVES MT ; THIVOLET J. -
Fausses réactions all. au cours des traitements par les Pénicillines retard.
Rev. Lyon Med. T. 13 n° 20 (1964)
- 50 - PICK J. F. ; PATERSON J. F. -
Fatal anaphylactic shock due to Penicillin
British Med. Jour. 11 : 1605 (1953)
- 51 - REDMOND A. P. and LEVINE B. B. -
The relationship between direct immédiate skin tests and passive transfer tests in man. Studies in the Penicillin allergy system.
J. of All. Vol. 39 n° 1 : 51 (1967)
- 52 - RESNIK S. S. and SHELLEY W. B. -
Penicilloyl- polylysin skin test
J. A. M. A. vol. 196 n° 8 : 740 (1966)
- 53 - RIPPS CS. et FELLNER M. J. -
Lymphocytes and Drug hypersensitivity
The Lancet 11803 (1966)
- 54 - RIVES H. et AL -
Allergie à la Pénicilline : valeur pratique du test de Shelley et des tests cutanés à la Pénicilloyl-Polylysine
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 72 : 96 (1965)

- 55 - RUDZKI E. ; LUKASIAK B. ; LESZCZYNSKI W. -
Pénicillin hypersensitivity and hemagglutinating antibodies in workers at a Penicillin Factory
Acta All. Vol. 20 : 206 (1965)
- 56 - RYTEL MW ; KLION FM ; ARLANDER R., and Cpt MILLER LF. -
Detection of Penicillin hypersensitivity with penicilloyl - polylysine
J. A. M. A. Vol. 186 n° 10 : 894 (1963)
- 57 - SHELLEY W. B. -
New serological test for allergy in man.
Nature Vol. 195 : 1181 (1962)
- 58 - SHELLEY W. B. and CARO W. A. -
Detection of anaphylactic sensitivity by basophil degranulation response experimental study
J. A. M. A. 182 : 172 (1962)
- 59 - SHELLEY W. B. -
Indirect Basophil degranulation test for allergy to Penicillin and other drugs
J. A. M. A. Vol. 184 : 171 (1963)
- 60 - SHELLEY W. B. -
Further experiences with the indirect Basophil test.
Arch. of Derm. Vol. 91 : 165 (1965)
- 61 - SHELLEY W. B. and COMAISH J. S. -
New test for Penicillin allergy
J. A. M. A. Vol. 192 n° 1 : 36 (1965)
- 62 - SIDI E. ; GERVAIS P. ; GERVAIS A. -
Le problème des tests aux antibiotiques
Rev. franç. d'All. n° 2 : 74 (1963)

- 63 - SIDI E. ; REINBERG A. ; GERVAIS P. -
Le test des basophiles : une réaction serologique
nouvelle en allergologie
Presse Médicale T. 71 n° 56 (1963)
- 64 - SIDI E. ; GERVAIS P. ; REINBERG A. -
Champ d'application actuel de la réaction
de dégranulation des basophiles
Rev. Lyon Méd. T. 13 n° 20 : 979 (1964)
- 65 - SIEGEL B. B. - Studies in Penicillin hypersensitivity
Further studies on antigenic properties
of altered Penicillin
J. All. 33 : 349 (1962)
- 66 - SMITH ; JOHNSON ; CLIFF -
An evaluation of Penicillin Allergy
New England J. Med. 274 : 998 (1966)
- 67 - STEWART G. T. -
Cross Allergenicity of Penicillin G and
related substances
Lancet 1 : 509 (1962)
- 68 - TABART J. - Allergie à la Pénicilline et Polysensibilisation
Rev. franç. d'All. n° 4 : 238 (1964)
- 69 - THIERS H. - Manuel d'Allergologie
Editeur : Masson Paris (1964)
- 70 - THIERS H. ; COLOMB D. ; MOULIN G. ; FAYOLLE J. ; CUFFIA Ch.
L'allergie à la Pénicilline
Rev. Lyon Méd. T. 13 n° 4 : 181 (1964)
- 71 - THOBURN R. et Al. -
Studies on the epidemiology of adverse drug
reactions :
IV: the relation ship of cephalotin and penicillin
allergy
J. A. M. A. 198 : 345 (1966)

- 72 - VAN ARSDEL P. P. ; O'ROURKE T. K. ; HORAN J. D. ; and
KUMA SAK Y. -
The significance of serum hemagglutinating
antibodies in Penicillin Allergy
J. A. M. A. 185 : 118 (1963)
- 73 - VISCHER T. L. - Lymphocytes cultures in drug hypersensitivity
The Lancet **ii** 467 (1966)
- 74 - VOSS H. E. ; REDMOND A. P. ; LEVINE B. B. -
Detection of Potential Penicillin Allergy
J. A. M. A. Vol. 196 n° 8 : 679 (1966)
- 75 - WALDBOTT G. L. -
Anaphylactic death from Penicillin
J. A. M. A. 138 : 526 (1949)
- 76 - WATSON K. C. -
Effect of various Penicillin compounds on
hemagglutination of Penicillin-coated
erythrocytes
Immunology 5. 208 (1962)
- 77 - De WECK A. L. - Immunochimie de l'All. à la Pénicilline
Dermatologica Vol. 125 n° 5 : 281 (1962)
- 78 - De WECK A. L. - Etudes sur l'allergie à la Pénicilline :
nouveaux aspects immunochimiques
J. Suisse de Méd. 92ème An. n° 38 : 1155 (1962)
- 79 - De WECK A. L. - Studies on Penicillin hypersensitivity :
II : Role of side chain in Penicillin
antigenicity
Int. Arch. All. 21 : 38 (1962)
- 80 - De WECK A. L. - Newer developments in penicillin immunochemistry
Int. Arch. All. 22 : 245 (1963)

- 81 - De WECK A. L. - Etude sur l'All. à la pénicilline ,
IV : Les tests cutanés dans l'all. à la
Pénicilline.
Dermatologica 125 : 283 (1963)
- 82 - De WECK A. L. - Penicillin Allergy : its detection by
an improved hemagglutination technique
Nature 202 : 975 (1964)
- 83 - De WECK A. L. - Communication personnelle
- 84 - De WECK A. L. and EINSEN H. N. -
Some immunochemical properties
of Penicillenic acid ; An antigenic de-
terminant derived from penicillin
J. of Exp. Med. Vol. 112 n° 6 : 1227 (1960)
- 85 - De WECK A. L. ; BLUM G. -
Un nouveau test cutané pour la détection de
l'all. à la Pénicilline
Praxis, rev. Suisse de Méd. n° 3 : 67 (1963)
- 86 - De WECK A. L. , and BLUM G. -
Recent clinical and immunological aspects
of Penicillin Allergy
Arch. All. 27 : 221 (1965)
- 87 - WILENSKY A. O. -
Fatal delayed anaphylactic shock after
Penicillin
J. A. M. A. 131 : 1384 (1946)

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
- LE MECANISME IMMUNOLOGIQUE	
I. <u>Théorie de l'all. de type imm. aux corps chimiques simples</u> ..	3
II. <u>Théorie de l'all. de type immédiat aux médicaments</u>	3
III. <u>Mécanisme Immunochimique de l'all. à la pénicilline</u>	4
- Ac. Pénicillénique	5
- Autres métabolites de la Pénicilline	7
- Ac. 6. Amino pénicillanique	7
- Rôle des chaines latérales	7
- CIRCONSTANCES DE LA SURVENUE DES ACCIDENTS ALLERGIQUES	
I. <u>La Pénicilline</u>	9
- Toxicité propre	9
- Les différentes pénicillines	10
- Le véhicule retard	10
- Le mode d'administration	10
II. <u>Le Malade</u>	11
- Sexe	11
- Age	12
- Nature de la maladie traitée	12
- Rôle du terrain	12
- Existence d'un traitement préalable	12

- TABLEAU CLINIQUE ET DIAGNOSTIC CLINIQUE DES
ACCIDENTS

I. Tableaux cliniques	15
- Manifestations allergiques de type immédiat	15
. Choc anaphylactique	
. Urticaire	
- Manifestations allergiques de type retard	16
- Manifestations probablement allergiques	16
- Manifestations dont la nature allergique ne peut être affirmée	16
II. <u>Diagnostic clinique</u>	17
- Allure clinique des manifestations	17
- Interrogatoire	17
- Chocs non allergiques après pénicillothérapie ..	18
- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ACCIDENTS	
I. <u>Tests cutanés à la pénicilline</u>	23
- Réactions cutanées urticariennes immédiates ...	23
. Scratch-test	
. I. D.	
- Réaction eczémateuse	24
- Réactions cutanées de type tuberculinique	25
II. <u>Méthode de transfert passif selon Prausnitz Kustner</u>	27
- Transfert passif de sérum chez l'homme	27
- Chez l'animal	27

Pages

III. <u>Test de dégranulation des basophiles</u>	29
- Principe de la méthode	29
- Application pratique	29
, Obtention des basophiles	
, Sérum à tester	
, Sol. antigénique	
, Lecture	
- Résultats	31
IV. <u>Méthode d'hémagglutination</u>	35
- Principe de la méthode	35
- Réalisation du test	35
- Résultats	35
V. <u>Test de transformation lymphoblastique des lymphocytes</u>	37
- Matériel et méthode	37
, Culture des lymphocytes	
, Dosage de l'antigène	
- Les résultats	39

DEUXIEME PARTIE

- PREMIERS TRAVAUX EFFECTUES

I. <u>Les bases de recherche</u>	47
II. <u>Synthèse de la Pénicilloyl - Polylysine</u>	47
III. <u>Problème de l'innocuité du produit</u>	49
IV. <u>Méthode de préparation de la P. P. L.</u>	50

	<u>Pages</u>
- TRAVAIL PERSONNEL	
I. <u>Technique du test</u>	51
- Le scratch-test	51
- Les intradermoréactions	52
- Cas particuliers	53
II. <u>Résultats</u>	53
A. <u>Résultats globaux</u>	63
- Résultats globaux du test cutané	63
- Tests itératifs	63
- Comparaison avec les tests à la pénicilline	64
- Comparaison avec la réaction d'hémagglutination ..	65
B. <u>Commentaires</u>	65
- Groupe des sujets à anamnèse positive	65
résultats selon le type d'accident	
problème de l'innocuité du test	
problème des tests négatifs	
- Groupe des sujets sans anamnèse	70
- CONFRONTATION DES RESULTATS OBTENUS PAR DIFFERENTS AUTEURS	
- Groupe des sujets témoins	73
- Groupe des malades à anamnèse positive	73
- CONCLUSIONS	76
- BIBLIOGRAPHIE	77

